

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002 年 8 月 1 日 (01.08.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/059099 A1

(51) 国際特許分類⁷: C07D 277/46, 417/12, 417/10, A61K 31/426, 31/427, 31/4709, 31/506, 31/433, A61P 7/04, 7/06

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/00546

(22) 国際出願日: 2002 年 1 月 25 日 (25.01.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2001-17779 2001 年 1 月 26 日 (26.01.2001) JP
特願2001-223414 2001 年 7 月 24 日 (24.07.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 塩野義製薬株式会社 (SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 武本 浩 (TAKE-MOTO, Hiroshi) [JP/JP]; 〒553-0002 大阪府 大阪市福島区 鷺洲 5 丁目 1 2 番 4 号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 高山 正己 (TAKAYAMA, Masami) [JP/JP]; 〒553-0002 大阪府 大阪市福島区 鷺洲 5 丁目 1 2 番 4 号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 吉田 裕 (YOSHIDA, Yutaka) [JP/JP]; 〒553-0002 大阪府 大阪市福島区 鷺洲 5 丁目 1 2 番 4 号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 山内 秀晃, 外 (YAMAUCHI, Hideaki et al.); 〒553-0002 大阪府 大阪市福島区 鷺洲 5 丁目 1 2 番 4 号 塩野義製薬株式会社 知的財産部 Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,

[続葉有]

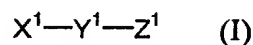
(54) Title: CYCLIC COMPOUNDS HAVING THROMBOPOIETIN RECEPTOR AGONISM

(54) 発明の名称: トロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する環状化合物

(57) Abstract: Medicinal compositions having a thrombopoietin receptor agonism which contain as the active ingredient compounds represented by the following general formula (I), prodrugs thereof, pharmaceutically acceptable salts thereof or solvates of the same: $X^1-Y^1-Z^1$ (I) wherein X^1 represents aryl, optionally substituted heteroaryl, etc.; Y^1 represents $-NR^A CO-(CH_2)_{0-2}$ (wherein R^A represents hydrogen, etc.), etc.; and Z^1 represents a fused ring group composed of two rings, which are either the same or different and fused to each other, selected from among optionally substituted carbon rings and optionally substituted heterocycles.

(57) 要約:

一般式 (I) :



[式中、 X^1 は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール等； Y^1 は $-NR^A CO-(CH_2)_{0-2}$ 等（式中、 R^A は水素原子等）； Z^1 は置換基を有していてもよい炭素環および置換基を有していてもよい複素環から選択される同一または異なる2つの環が縮合した縮合環式基]で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有するトロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物を見出した。



WO 02/059099 A1



OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 *PCT* ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明細書

トロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する環状化合物

5 技術分野

本発明は、トロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物に関する。

背景技術

10 トロンボポエチンは、332個のアミノ酸からなるポリペプチドサイトカインであり、受容体を介して巨核球細胞の分化、増殖を刺激することにより血小板産生を亢進することから、血小板減少症等の血小板数の異常を伴う血液疾患の病態
15 に対する薬剤として期待されている。トロンボポエチン受容体をコードする遺伝子の塩基配列は、Proc. Natl. Acad. Sci. 89:5640-5644 (1992)に記載されている。トロンボポエチン受容体に親和性を有する低分子ペプチドも知られているが（特開平10-72492，WO96/40750）、これらのペプチド誘導体の経口
20 投与は一般的に実用的でない。

トロンボポエチン受容体に親和性を有する低分子化合物としては、1，4-ベンゾチアゼピン誘導体が特開平11-1477および特開平11-152276
25 に記載されている。

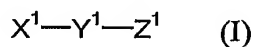
本発明化合物と類似の構造を有する化合物としては、抗コレシストキニンおよび抗ガストリン活性を有するインドリン誘導体が特開平3-279374に、作用の記載がないベンゾチアゾール誘導体がPharma Library CollectionおよびOtava
Chemical Collection等に記載されているが、トロンボポエチン受容体親和性に関する記載はない。

発明の開示

トロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物を創製し、経口投与可能な血小板産生調節剤を提供する。

本発明者らは以上の点に鑑み、鋭意検討を重ねた結果、以下に示す化合物が強いトロンボポエチン受容体アゴニスト活性を示すことを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、1) 一般式 (I) :



10 [式中、 X^1 は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールアルキル；

Y^1 は $-NR^A CO - (CR^C R^D)_{0-2} -$ 、 $-NR^A CO - (CH_2)_{0-2} - V -$ 、 $-NR^A CO - CR^C = CR^D -$ 、 $-V - (CH_2)_{1-5} - NR^A CO - (CH_2)_{0-2} -$ 、 $-V - (CH_2)_{1-5} - CONR^A - (CH_2)_{0-2} -$ 、 $-CONR^A - (CH_2)_{0-2} -$ 、 $-(CH_2)_{0-2} - NR^A - SO_2 - (CH_2)_{0-2} -$ 、 $-(CH_2)_{0-2} - SO_2 - NR^A - (CH_2)_{0-2} -$ 、 $-NR^A - (CH_2)_{0-2} -$ 、 $-NR^A - CO - NR^A -$ 、 $-NR^A - CS - NR^A -$ 、 $-N = C(-SR^A) - NR^A -$ 、 $-NR^A CSNR^A CO -$ 、 $-N = C(-SR^A) - NR^A CO -$ 、 $-NR^A - (CH_2)_{1-2} - NR^A - CO -$ 、 $-NR^A CONR^A NR^B CO -$ 、または $-N = C(-NR^A R^A) - NR^A CO -$ (式中、 R^A はそれぞれ独立して水素原子または低級アルキル； R^B は水素原子またはフェニル； R^C および R^D はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルキルオキシ、置換されていてもよい低級アルキルチオ、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルキニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアラルキル、置換されてい

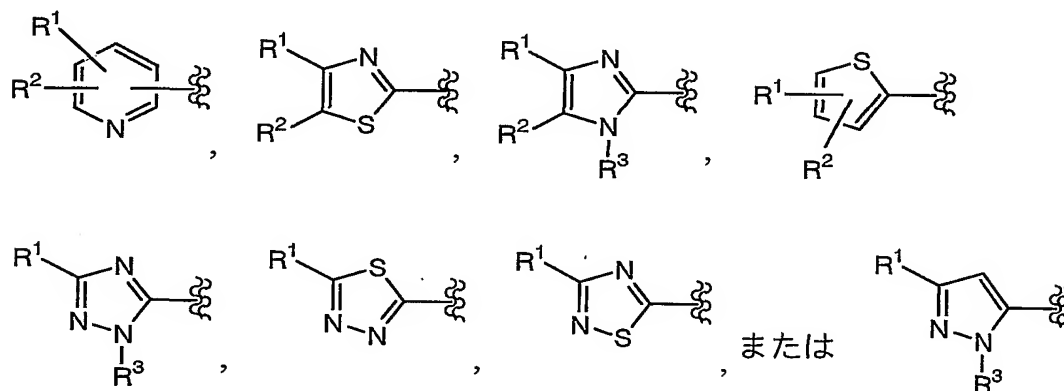
もよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよい非芳香族複素環基、または置換されていてもよいアミノ；Vは酸素原子または硫黄原子）；

Z¹は置換基を有していてもよい炭素環および置換基を有していてもよい複素環から選択される同一または異なる2つの環が縮合した縮合環式基]で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有するトロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物、に関する。

さらに詳しくは、以下に示す2)～26)に関する。

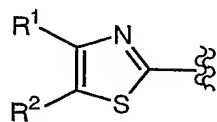
2) X¹が置換されていてもよいヘテロアリールである1)記載のトロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物。

3) X¹が式：



(式中、R¹およびR²はそれぞれ独立して水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロゲン、置換されていてもよいアミノカルボニル、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいアリール；R³は水素原子または置換されていてもよい低級アルキル)で示される基である1)記載のトロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物。

4) X¹が式：

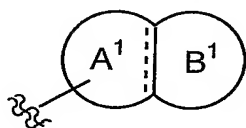


(式中、 R^1 および R^2 は3)と同意義)で示される基である1)記載のトロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物。

5) Y^1 が $-NHCO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-NHCO-CH=CH-$ 、または $-NHSO_2-$ である1)~4)のいずれかに記載のトロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物。

6) Y^1 が $-NHCO-$ である1)~4)のいずれかに記載のトロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物。

7) Z^1 が式：

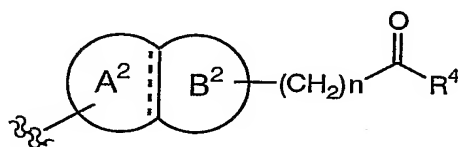


10) (式中、 A^1 環および B^1 環はそれぞれ独立して置換されていてもよいC5-C7シクロアルカン、置換されていてもよいC5-C7シクロアルケン、置換されていてもよいベンゼン環、または任意に選ばれる、酸素原子、硫黄原子もしくは窒素原子を環内に1個以上含む置換されていてもよい5~7員の複素環；

破線(---)は結合の存在または非存在を表わす)で示される基である1)~6)

15) のいずれかに記載のトロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物。

8) Z^1 が式：



[式中、 A^2 環および B^2 環はそれぞれ独立して置換基群Aから選択される1以上の置換基で置換されていてもよい以下に示す環式基、

20) 環式基：C5-C7シクロアルカン、C5-C7シクロアルケン、ベンゼン環、および任意に選ばれる、酸素原子、硫黄原子もしくは窒素原子を環内に1個以上含む5~7員の複素環、

置換基群A：低級アルキル、ハロゲン、ハロ低級アルキル、ヒドロキシ、低級ア

ルキルオキシ、ハロ低級アルキルオキシ、メチレンおよびオキシ；

R^4 はヒドロキシ、低級アルキルオキシ、または置換されていてもよいアミノ；

n は0～4の整数；

破線（---）は結合の存在または非存在を表わす]で示される基である1)～7)

5 のいずれかに記載のトロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物。

9) Z^1 が $-(CH_2)_nCOR^4$ （式中、 n および R^4 は8）と同意義）で置換されており、さらに低級アルキル、ハロゲン、ハロ低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、ハロ低級アルキルオキシ、メチレンおよび／またはオキシで置換されていてもよい以下に示す縮合環式基、

10 縮合環式基：ナフチル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、およびベンゾチエニル、

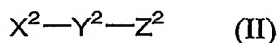
である1)～8)のいずれかに記載のトロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物。

10) 血小板産生調節剤である1)～9)のいずれかに記載のトロンボポエチン
15 受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物。

11) 血小板産生を調節するための医薬を製造するための1)～9)のいずれかに記載の化合物の使用。

12) 1)～9)のいずれかに記載の化合物の治療上効果を示す量を人を含む哺乳動物に投与することからなる、哺乳動物の血小板産生を調節する方法。

20 13) 一般式(II)：

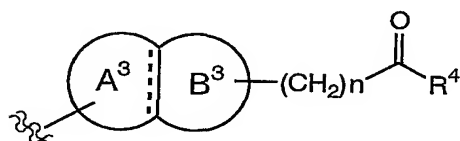


[式中、 X^2 は置換されていてもよい5員ヘテロアリールまたは置換されていてもよいピリジル；

Y^2 は $-NR^A CO-(CR^C R^D)_{0-2}-$ 、 $-NR^A CO-(CH_2)_{0-2}-V-$ 、
25 $-NR^A CO-CR^C=CR^D-$ 、 $-V-(CH_2)_{1-5}-NR^A CO-(CH_2)_{0-2}-$ 、
 $-V-(CH_2)_{1-5}-CONR^A-(CH_2)_{0-2}-$ 、 $-CONR^A-(CH_2)_{0-2}-$ 、
 $-(CH_2)_{0-2}-NR^A-SO_2-(CH_2)_{0-2}-$ 、 $-(C$

$H_2)_{0-2}-SO_2-NR^A-(CH_2)_{0-2}-$ 、 $-NR^A-(CH_2)_{0-2}-$ 、 $-NR^A-CO-NR^A-$ 、 $-NR^A-CS-NR^A-$ 、 $-N=C(-SR^A)-NR^A-$ 、 $-NR^A-CSNR^A-CO-$ 、 $-N=C(-SR^A)-NR^A-CO-$ 、 $-NR^A-(CH_2)_{1-2}-NR^A-CO-$ 、 $-NR^A-CONR^A-NR^B-CO-$ 、または $-N$
 5 $=C(-NR^A R^A)-NR^A-CO-$ (式中、 R^A はそれぞれ独立して水素原子または低級アルキル； R^B は水素原子またはフェニル； R^C および R^D はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルキルオキシ、置換されていてもよい低級アルキルチオ、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルキニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよい非芳香族複素環基、または置換されていてもよいアミノ； V は酸素原子または硫黄原子)；

Z^2 は式：



(式中、 A^3 環および B^3 環はそれぞれ独立して以下に示す置換されていてもよい環式基、

環式基：C5-C7シクロアルカン、C5-C7シクロアルケン、ベンゼン環、
 および任意に選ばれる、酸素原子、硫黄原子もしくは窒素原子を環内に1個以上
 20 含む5～7員の複素環；

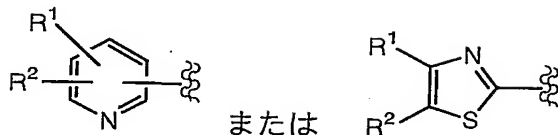
R^4 はヒドロキシ、低級アルキルオキシ、または置換されていてもよいアミノ；
 n は0～4の整数；

破線(---)は結合の存在または非存在を表わす)；

ただし、 B^3 環が環内に窒素原子を有する時は、 $-(CH_2)_n C(=O) R^4$ は
 25 窒素原子上では置換しない]で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそ

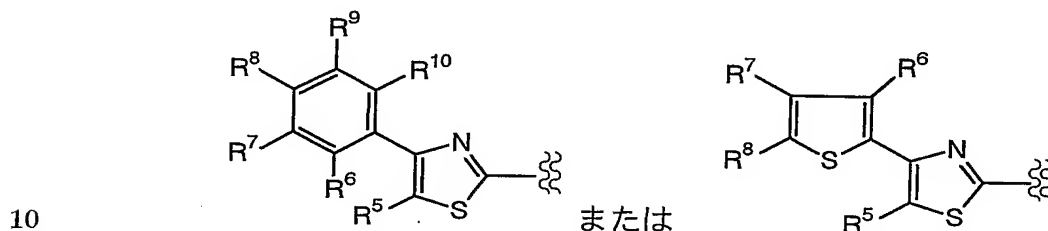
これらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

1 4) X^2 が式：



(式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ独立して水素原子、置換されていてよい低級アルキル、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロゲン、置換されていてよいアミノカルボニル、置換されていてよいヘテロアリール、または置換されていてよいアリール) で示される基である 1 3) 記載の化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

1 5) X^2 が式：



(式中、 R^5 は水素原子、置換されていてよい低級アルキル、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロゲン、または置換されていてよいアミノカルボニル；

R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、および R^{10} はそれぞれ独立して水素原子、置換基群 B から選択される 1 以上の置換基によって置換されていてよいアルキル、シクロアルキル、置換基群 B から選択される 1 以上の置換基によって置換されていてよいアルキルオキシ、アルキルチオ、ハロゲン、置換基群 C から選択される 1 以上の置換基によって置換されていてよいフェニル、置換基群 C から選択される 1 以上の置換基によって置換されていてよいヘテロアリール、または置換基群 C から選択される 1 以上の置換基によって置換されていてよい非芳香族複素環基、置換基群 B：シクロアルキル、ヒドロキシ、アルキルオキシ、ハロゲン、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、置換されて

いてもよいアミノ、置換基群 C から選択される 1 以上の置換基によって置換されていてもよいフェニル、非芳香族複素環基、およびヘテロアリール、

置換基群 C : ヒドロキシ、アルキル、ハロゲン、ハロ低級アルキル、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、
5 非芳香族複素環基、およびヘテロアリール ;

R^5 および R^6 は一緒になって $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、または $-SCH_2-$ を形成してもよい ;

R^7 および R^8 は一緒になって $-(CH_2)_3-$ または $-(CH_2)_4-$ を形成してもよい) で示される基である 13) 記載の化合物、そのプロドラッグ、もしくは
10 それらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

16) Y^2 が $-NHCO-$ 、 $-CONH-$ 、または $-NH SO_2-$ である 13) ~ 15) のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

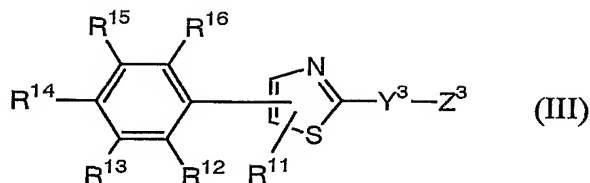
17) Z^2 における A^3 環および B^3 環がそれぞれベンゼン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロペンテン、シクロヘキセン、ピロール、ピロリジン、フラン、
15 テトラヒドロフラン、チオフェン、オキサゾール、チアゾール、ピリジン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、オキセピン、オキセパンから選択される環である 13) ~ 16) のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

20 18) Z^2 が $-(CH_2)_nCOR^4$ (式中、 n および R^4 は 13) と同意義) で置換されており、さらに低級アルキル、ハロゲン、ハロ低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、ハロ低級アルキルオキシ、メチレンおよび/またはオキシで置換されていてもよい以下に示す縮合環式基、

縮合環式基 : ナフチル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、
25 またはベンゾチエニル、

である 13) ~ 17) のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

19) 一般式 (III) :



[式中、 R^{11} は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロゲン、または置換されていてもよいアミノカルボニル；

R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、および R^{16} はそれぞれ独立して水素原子、置換基群Bから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、置換基群Bから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよいアルキルオキシ、アルキルチオ、ハロゲン、置換基群Cから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよいフェニル、置換基群Cから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよいヘテロアリール、または置換基群Cから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよい非芳香族複素環基、

置換基群B：シクロアルキル、ヒドロキシ、アルキルオキシ、ハロゲン、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、置換されていてもよいアミノ、置換基群Cから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよいフェニル、非芳香族複素環基、およびヘテロアリール、

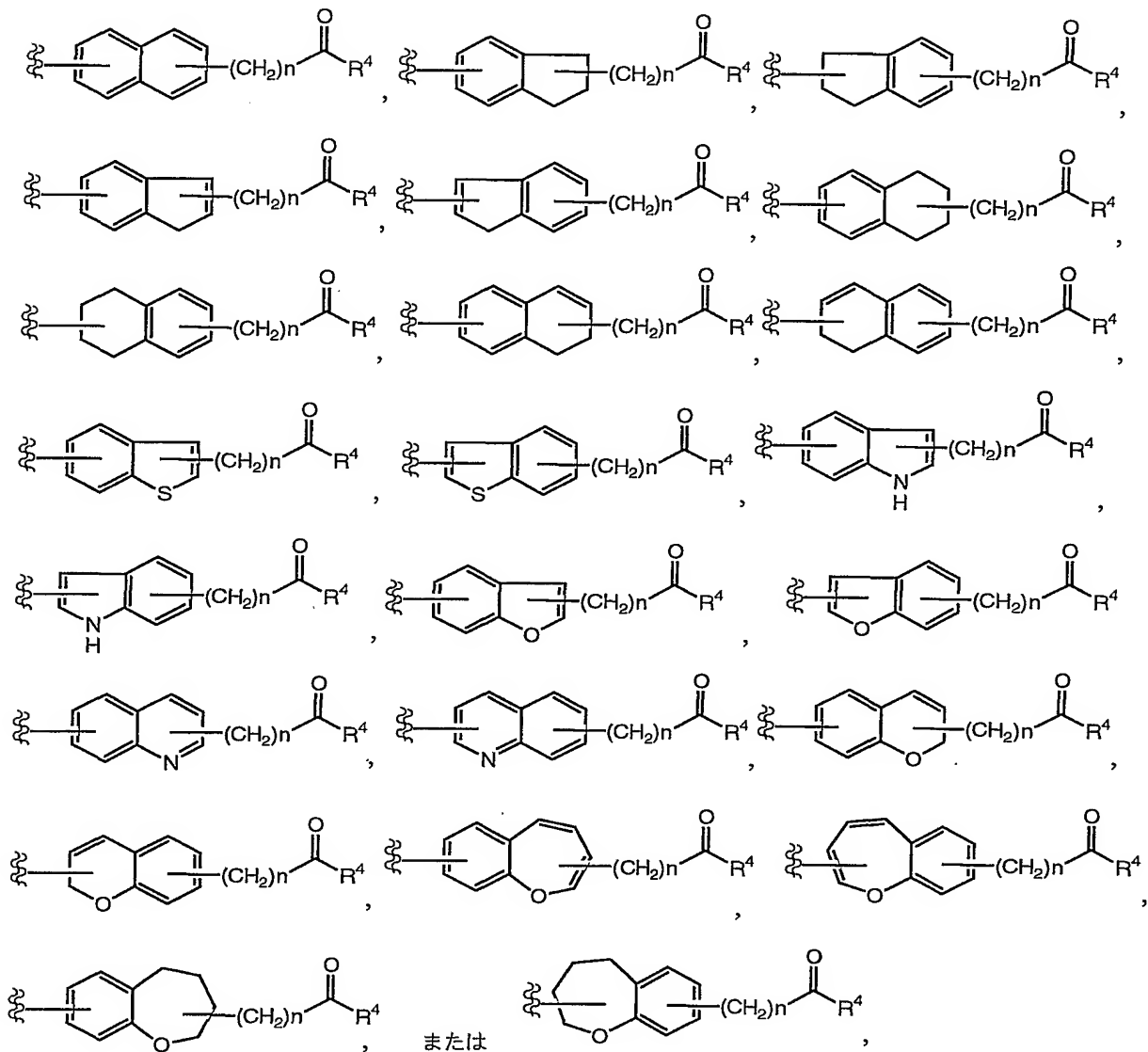
置換基群C：ヒドロキシ、アルキル、ハロゲン、ハロ低級アルキル、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、非芳香族複素環基、およびヘテロアリール；

R^{11} および R^{12} は一緒になって $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、または $-\text{SCH}_2-$ を形成してもよい；

R^{13} および R^{14} は一緒になって $-(\text{CH}_2)_3-$ または $-(\text{CH}_2)_4-$ を形成してもよい

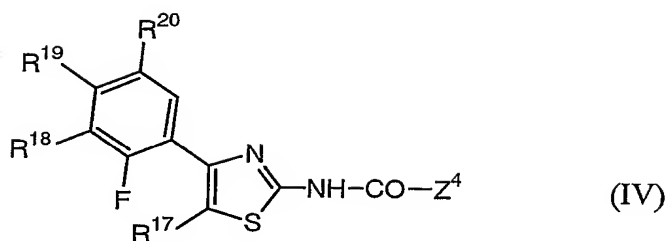
Y^3 は $-\text{NHCO}-$ または $-\text{CONH}-$ ；

Z³は低級アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、メチレン、またはオキシで置換されていてもよい、式：



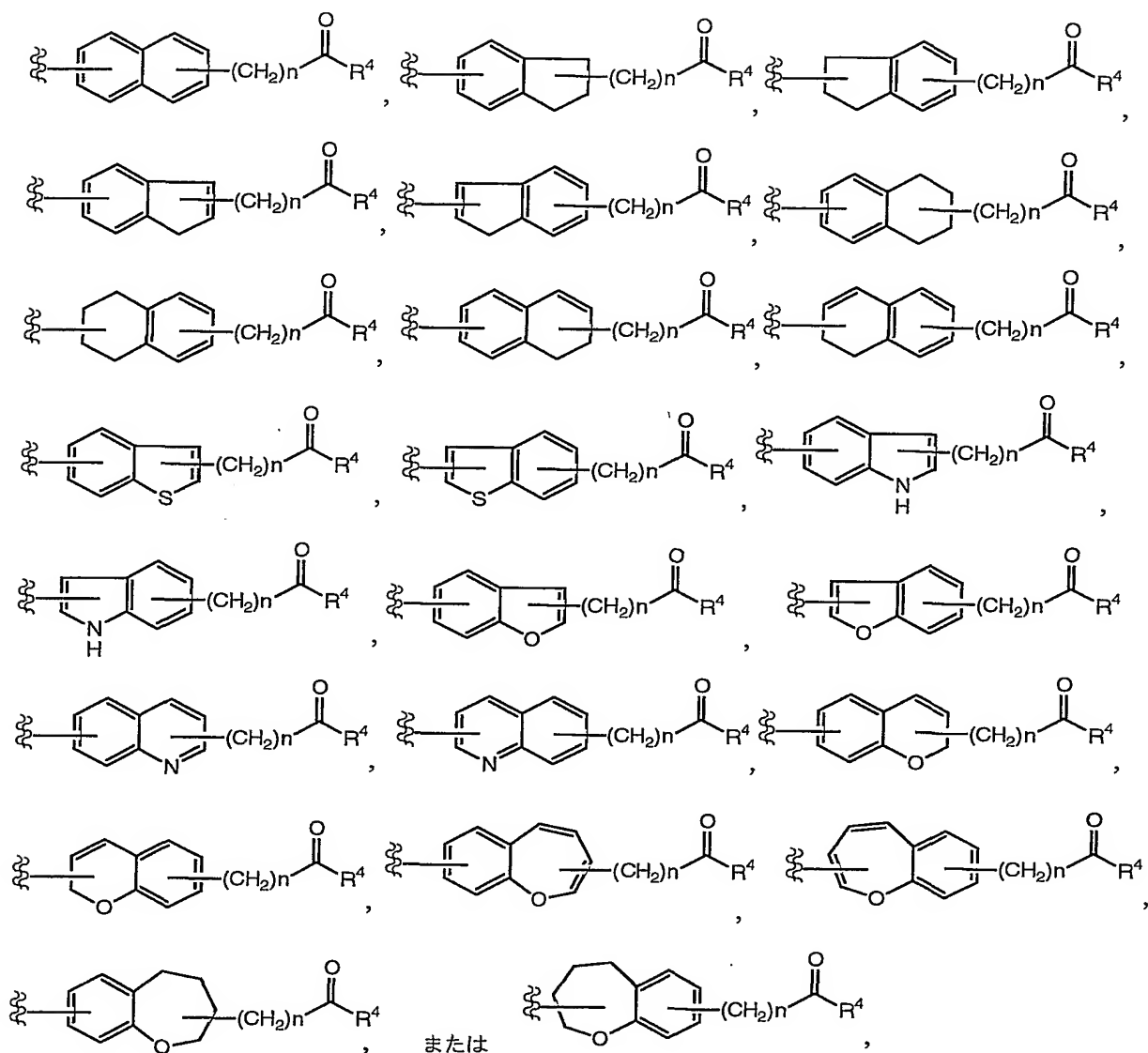
(式中、R⁴はヒドロキシ、低級アルキルオキシ、または置換されていてもよい
 5 アミノ；nは0～4の整数)で表わされる基]で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

20) 一般式 (IV)：



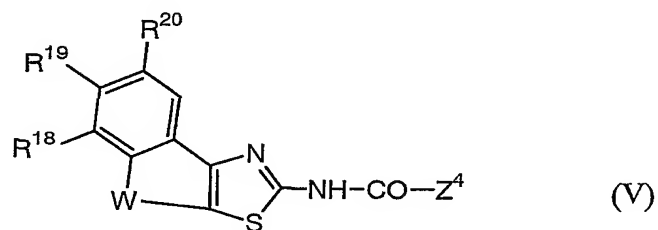
〔式中、 R^{17} は水素原子、C 1 - 3 アルキル、トリフルオロメチル、またはハロゲン；

- R^{18} 、 R^{19} 、および R^{20} はそれぞれ独立して水素原子、置換基群 B から選択される 1 以上の置換基によって置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、置換基群 B から選択される 1 以上の置換基によって置換されていてもよいアルキルオキシ、アルキルチオ、ハロゲン、置換基群 C から選択される 1 以上の置換基によって置換されていてもよいフェニル、置換基群 C から選択される 1 以上の置換基によって置換されていてもよいヘテロアリール、または置換基群 C から選択される 1 以上の置換基によって置換されていてもよい非芳香族複素環基、
- 置換基群 B：シクロアルキル、ヒドロキシ、アルキルオキシ、ハロゲン、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、置換されていてもよいアミノ、置換基群 C から選択される 1 以上の置換基によって置換されていてもよいフェニル、非芳香族複素環基、およびヘテロアリール、
- 置換基群 C：ヒドロキシ、アルキル、ハロゲン、ハロ低級アルキル、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、非芳香族複素環基、およびヘテロアリール；
- Z^4 は低級アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、メチレン、またはオキソで置換されていてもよい、式：



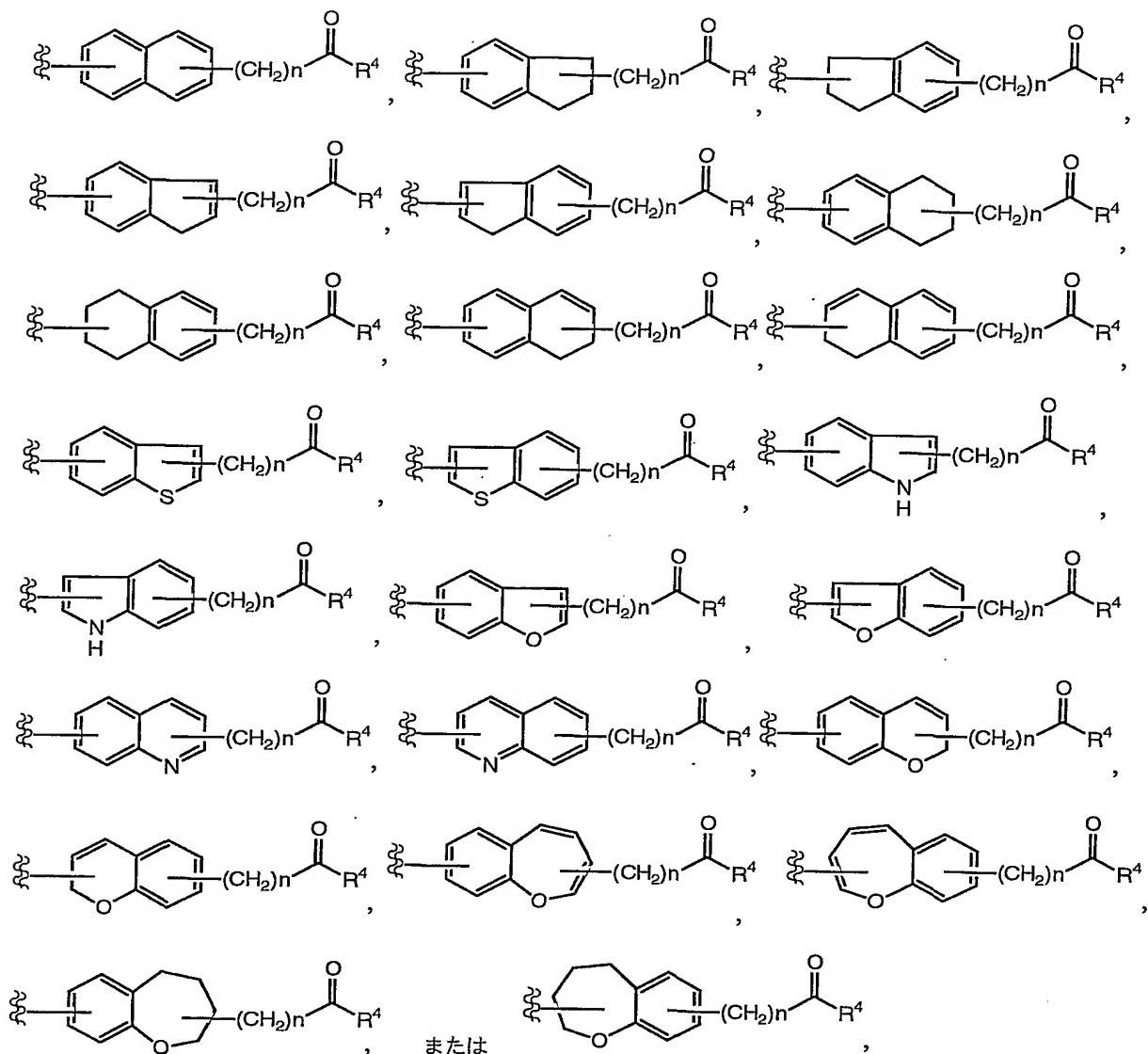
(式中、 R^4 はヒドロキシ、低級アルキルオキシ、または置換されていてもよいアミノ； n は0～4の整数)で表わされる基]で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

5 21) 一般式 (V) :



[式中、 R^{18} 、 R^{19} 、および R^{20} はそれぞれ独立して水素原子、置換基群Bか

- ら選択される 1 以上の置換基によって置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、置換基群 B から選択される 1 以上の置換基によって置換されていてもよいアルキルオキシ、アルキルチオ、ハロゲン、置換基群 C から選択される 1 以上の置換基によって置換されていてもよいフェニル、置換基群 C から選択される 1
- 5 以上の置換基によって置換されていてもよいヘテロアリール、または置換基群 C から選択される 1 以上の置換基によって置換されていてもよい非芳香族複素環基、置換基群 B : シクロアルキル、ヒドロキシ、アルキルオキシ、ハロゲン、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、置換されていてもよいアミノ、置換基群 C から選択される 1 以上の置換基によって置換され
- 10 ていてもよいフェニル、非芳香族複素環基、およびヘテロアリール、置換基群 C : ヒドロキシ、アルキル、ハロゲン、ハロ低級アルキル、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、非芳香族複素環基、およびヘテロアリール ;
- Z^4 は低級アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、メチレン、またはオキソで置換さ
- 15 れていてもよい、式 :



(式中、 R^4 はヒドロキシ、低級アルキルオキシ、または置換されていてもよいアミノ； n は0～4の整数)で表わされる基；

Wは $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、または
 5 $-SCH_2-$ で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬
 上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

22) 13)～21)のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する医薬
 組成物。

23) 13)～21)のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有するトロ
 10 ンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物。

24) 13) ~ 21) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する血小板産生調節剤。

25) 血小板産生を調節するための医薬を製造するための13) ~ 21) のいずれかに記載の化合物の使用。

- 5 26) 13) ~ 21) のいずれかに記載の化合物の治療上効果を示す量を人を含む哺乳動物に投与することからなる、哺乳動物の血小板産生を調節する方法。

本明細書中、「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を意味する。フッ素、塩素、および臭素が好ましい。

- 10 本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「アルキル」とは、炭素原子数1~15の直鎖または分枝鎖の1価の炭化水素基を包含する。例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、neo-ペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノナニル、n-デカニル、n-ウンデカニル、n-ドデカニル、n-トリデカニル、n-テトラデカニル、n-ペンタデカニル等が挙げられる。好ましくは、C1~C10アルキルが挙げられる。さらに好ましくは、C1~C6アルキルが挙げられる。
- 15

- 本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「低級アルキル」とは、炭素原子数1~8の直鎖または分枝鎖の1価の炭化水素基を包含する。例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、neo-ペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル等が挙げられる。好ましくは、C1~C6アルキルが挙げられる。さらに好ましくは、C1~C3アルキルが挙げられる。
- 20
- 25

本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「シクロアル

カン」とは、指定した範囲の炭素原子を有するシクロアルカンを含む。例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタンが挙げられる。

本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「シクロアルキル」とは、炭素原子数が3～8個であるシクロアルキルを含む。例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルが挙げられる。好ましくはC5～C6シクロアルキルが挙げられる。

本明細書中、「シクロアルケニル」とは、炭素原子数が3～8個であるシクロアルケニルを含む。例えば、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプチテニル、シクロオクテニルが挙げられる。好ましくはC5～C6シクロアルケニルが挙げられる。

本明細書中、「低級アルケニル」とは、炭素原子数が2～8個であり、1個もしくは2個以上の二重結合を有する、直鎖または分枝鎖の1価の炭化水素基を含む。三重結合を鎖内に有していてもよい。例えば、ビニル、アリル、1-プロペニル、2-プロペニル、種々のブテニル異性体等が挙げられる。好ましくは、C2～C6アルキニルが挙げられる。さらに好ましくは、C2～C4アルキニルが挙げられる。

本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「シクロアルケン」とは、指定した範囲の炭素原子を有するシクロアルケンを含む。例えば、シクロプロペン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテンが挙げられる。

本明細書中、「低級アルキニル」とは、炭素原子数が2～8個であり、1個もしくは2個以上の三重結合を有する、直鎖または分枝鎖の1価の炭化水素基を含む。例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、種々のペンチ

ニル異性体等が挙げられる。好ましくは、C₂～C₆アルキニルが挙げられる。
さらに好ましくは、C₂～C₄アルキニルが挙げられる。

本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「アリール」
5 とは、単環状もしくは縮合環状芳香族炭化水素を包含する。例えば、フェニル、
1-ナフチル、2-ナフチル、アントリル等が挙げられる。

本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「炭素環」と
は、前記「シクロアルキル」、前記「アリール」、および前記「シクロアルケニ
ル」から誘導される環を包含する。

10 Z¹における「炭素環」としては、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロ
ペンテン、シクロヘキセン、ベンゼン環等が好ましい。

本明細書中、「アラルキル」とは、前記「低級アルキル」に前記「アリール」
が1または2以上置換したものを包含し、これらは可能な全ての位置で置換しう
る。例えば、ベンジル、フェニルエチル（例えば、2-フェニルエチル等）、フ
15 エニルプロピル（例えば、3-フェニルプロピル等）、ナフチルメチル（例えば、
1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル等）、アントリルメチル（例えば、9
-アントリルメチル等）等が挙げられる。好ましくは、ベンジル、フェニルエチ
ルが挙げられる。

20 本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「非芳香族複
素環基」なる用語は、任意に選ばれる、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を環内
に1個以上含む非芳香族の5～7員環またはそれらが2個以上縮合した環から誘
導される基を包含する。例えば、ピロリジニル（例えば、1-ピロリジニル、2
-ピロリジニル）、ピロリニル（例えば、3-ピロリニル）、イミダゾリジニル
25 （例えば、2-イミダゾリジニル）、イミダゾリニル（例えば、イミダゾリニル）、
ピラゾリジニル（例えば、1-ピラゾリジニル、2-ピラゾリジニル）、ピラゾ
リニル（例えば、ピラゾリニル）、ピペリジル（例えば、ピペリジノ、2-ピペ

リジル)、ピペラジニル(例えば、1-ピペラジニル)、インドリニル(例えば、1-インドリニル)、イソインドリニル(例えば、イソインドリニル)、モルホリニル(例えば、モルホリノ、3-モルホリニル)、テトラヒドロフラニル、ジヒドロドロピラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル、ジヒドロドロチオピラニル、テトラヒドロチオフラニル、オキセピニル、ジヒドロオキセピニル、テトラヒドロオキセピニル、オキセパニル等が挙げられる。

R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{18} 、 R^{19} 、および R^{20} における「非芳香族複素環基」としては、モルホリノ、ピペラジノ、ピロリジノ、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル等が好ましい。

10 置換基群Bにおける「非芳香族複素環基」としては、モルホリノ、ピペラジノ、ピペリジノ、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル等が好ましい。

置換基群Cにおける「非芳香族複素環基」としては、モルホリノ、ピペラジノ、ピペリジノ、ピロリジノ、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル等が好ましい。

15

本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「ヘテロアリアル」とは、任意に選ばれる、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を環内に1個以上含む5～6員の芳香環基を包含する。これは前記「シクロアルキル」、前記「アリアル」、前記「非芳香族複素環基」、もしくは他のヘテロアリアルと可能な全ての位置で縮合していてもよい。ヘテロアリアルが単環および縮合環のいずれである場合も、すべての可能な位置で結合しうる。例えば、ピロリル(例えば、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル)、フリル(例えば、2-フリル、3-フリル)、チエニル(例えば、2-チエニル、3-チエニル)、イミダゾリル(例えば、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル)、ピラゾリル(例えば、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル)、イソチアゾリル(例えば、3-イソチアゾリル)、イソオキサゾリル(例えば、3-イソオキサゾリル)、オキサゾリル(例えば、2-オキサゾリル)、チアゾリル(例えば、2-チアゾリル)、ピリジル(例え

ば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル)、ピラジニル(例えば、2-
 ピラジニル)、ピリミジニル(例えば、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル)、
 ピリダジニル(例えば、3-ピリダジニル)、テトラゾリル(例えば、1H-テ
 トラゾリル)、オキサジアゾリル(例えば、1, 3, 4-オキサジアゾリル)、
 5 チアジアゾリル(例えば、1, 3, 4-チアジアゾリル)、インドリジニル(例
 えば、2-インドリジニル、6-インドリジニル)、イソインドリル(例えば、
 2-イソインドリル)、インドリル(例えば、1-インドリル、2-インドリル、
 3-インドリル)、インダゾリル(例えば、3-インダゾリル)、プリニル(例
 えば、8-プリニル)、キノリジニル(例えば、2-キノリジニル)、イソキノ
 10 リル(例えば、3-イソキノリル)、キノリル(例えば、2-キノリル、5-キノ
 リル)、フタラジニル(例えば、1-フタラジニル)、ナフチリジニル(例
 えば、2-ナフチリジニル)、キノラニル(例えば、2-キノラニル)、キナゾリ
 ニル(例えば、2-キナゾリニル)、シンノリニル(例えば、3-シンノリニル)、
 プテリジニル(例えば、2-プテリジニル)、カルバゾリル(例えば、2-カル
 15 バゾリル、4-カルバゾリル)、フェナントリジニル(例えば、2-フェナント
 リジニル、3-フェナントリジニル)、アクリジニル(例えば、1-アクリジニ
 ル、2-アクリジニル)、ジベンゾフラニル(例えば、1-ジベンゾフラニル、
 2-ジベンゾフラニル)、ベンゾイミダゾリル(例えば、2-ベンゾイミダゾリ
 ル)、ベンゾイソオキサゾリル(例えば、3-ベンゾイソオキサゾリル)、ベン
 20 ゾオキサゾリル(例えば、2-ベンゾオキサゾリル)、ベンゾオキサジアゾリル
 (例えば、4-ベンゾオキサジアゾリル)、ベンゾイソチアゾリル(例えば、3-
 ベンゾイソチアゾリル)、ベンゾチアゾリル(例えば、2-ベンゾチアゾリル)、
 ベンゾフリル(例えば、3-ベンゾフリル)、ベンゾチエニル(例えば、2-ベ
 ンゾチエニル)、4, 5-ジヒドロナフト[1, 2-d]チアゾリル、4H-クロ
 25 ロメノ[4, 3-d]チアゾリル、4H-チオクロメノ[4, 3-d]チアゾリ
 ル、4, 5-ジヒドロチアゾロ[5, 4-c]キノリル、8H-インデノ[1,
 2-d]チアゾリル、5, 6-ジヒドロ-4H-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]

アズレニル等が挙げられる。

X¹における「ヘテロアリール」としては、チアゾリル、イソオキサゾリル、
チエニル、カルバゾリル、ベンゾチアゾリル、ピリジル、ピラゾリル等が好まし
5 い。さらに好ましくは、チアゾリル、ピリジル等が挙げられる。

R¹およびR²における「ヘテロアリール」としては、ピリジル、チエニル、フ
リル、ピリミジニル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル
等が好ましい。

R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁸、R¹⁹、およびR²⁰における「ヘ
10 テロアリール」としては、ピリジル、チエニル、フリル、ピリミジニル、イミダ
ゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル等が好ましい。

置換基群Bにおける「ヘテロアリール」としては、ピリジル、ピラゾリル、ピ
リミジル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、フリル、チエニル等が好
ましい。

15 置換基群Cにおける「ヘテロアリール」としては、ピリジル、ピラゾリル、イ
ミダゾリル等が好ましい。

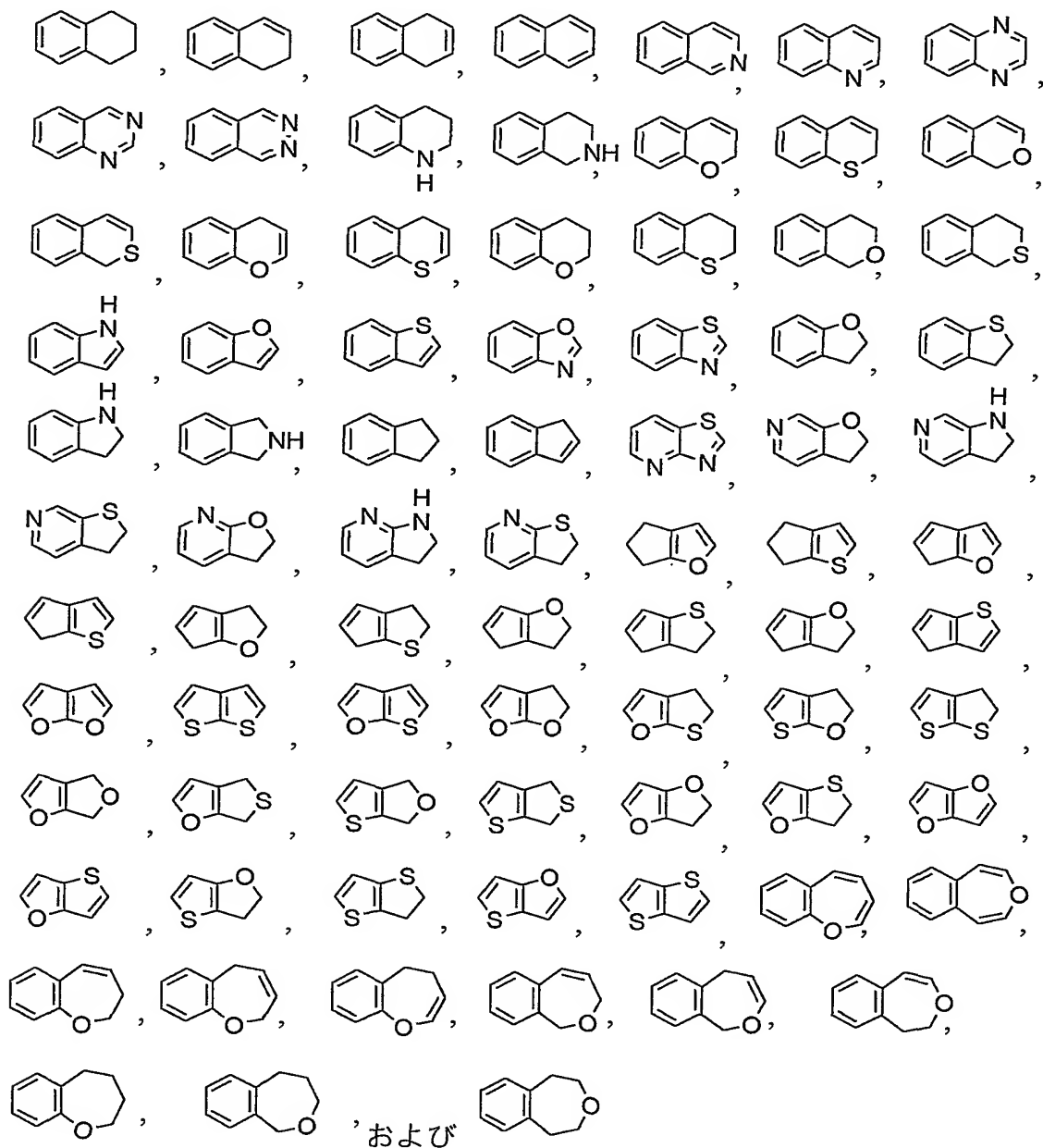
本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「複素環」と
は、前記「非芳香族複素環基」および前記「ヘテロアリール」から誘導される環
20 を包含する。

Z¹における「複素環」としては、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエ
ニル、ピロリジニル、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、
ピリジル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロチオピラニ
ル、テトラヒドロチオフラニル、オキセピニル、ジヒドロオキセピニル、テトラ
25 ヒドロオキセピニル、オキセパニル等が挙げられる。

本明細書中、「任意に選ばれる、酸素原子、硫黄原子もしくは窒素原子を環内
に1個以上含む5～7員の複素環」とは、任意に選ばれる、酸素原子、硫黄原子

もしくは窒素原子を環内に 1 個以上含む前記「非芳香族複素環基」および前記「ヘテロアリール」を包含する。

本明細書中、「置換基を有していてもよい炭素環および置換基を有していてもよい複素環から選択される同一または異なる 2 つの環が縮合した縮合環式基」としては、例えば以下に示す縮合環式基等が挙げられる。これらの縮合環式基は結合可能な任意の位置で Y¹ と結合することができる。



本明細書中、「5 員ヘテロアリール」とは、任意に選ばれる、酸素原子、硫黄

原子又は窒素原子を環内に 1 個以上含む 5 員の芳香環基を包含する。例えば、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル等が挙げられる。チアゾリルが好ましい。

本明細書中、「ヘテロアリーラルキル」とは、前記「低級アルキル」の任意の位置に前記「ヘテロアリール」が 1 または 2 以上置換したものを包含し、これらは可能な全ての位置で置換しうる。例えば、チエニルメチル（例えば、2-チエニルメチル）、チエニルエチル（例えば、2-（チオフエン-2-イル）エチル）、フリルメチル（例えば、2-フリルメチル）、フリルエチル（例えば 2-（フラン-2-イル）エチル）、ピロリルメチル（例えば、2-ピロリルメチル）、ピロリルエチル（例えば、2-（ピロール-2-イル）エチル）、イミダゾリルメチル（例えば、2-イミダゾリルメチル、4-イミダゾリルメチル）、イミダゾリルエチル（例えば、2-（イミダゾール-2-イル）エチル）、ピラゾリルメチル（例えば、3-ピラゾリルメチル）、ピラゾリルエチル（例えば、2-（ピラゾール-3-イル）エチル）、チアゾリルメチル（例えば、2-チアゾリルメチル）、チアゾリルエチル（例えば、2-（チアゾール-2-イル）エチル）、イソチアゾリルメチル（例えば、3-イソチアゾリルメチル）、イソオキサゾリルメチル（例えば、3-イソオキサゾリルメチル）、オキサゾリルメチル（例えば、2-オキサゾリルメチル）、オキサゾリルエチル（例えば、2-（オキサゾール-2-イル）エチル）、ピリジルメチル（例えば、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル）、ピリジルエチル（例えば、2-ピリジルエチル）等が挙げられる。

本明細書中、「アルキルオキシ」としては、メチルオキシ、エチルオキシ、n

ープロピルオキシ、イソプロピルオキシ、*n*ーブチルオキシ、イソブチルオキシ、
*sec*ーブチルオキシ、*tert*ーブチルオキシ、*n*ーペンチルオキシ、*n*ーヘ
キシルオキシ、*n*ーヘブチルオキシ、*n*ーオクチルオキシ、*n*ーノナニルオキシ、
*n*ーデカニルオキシ等が挙げられる。好ましくは、メチルオキシ、エチルオキシ、
5 *n*ープロピルオキシ、イソプロピルオキシ、*n*ーブチルオキシが挙げられる。

本明細書中、「低級アルキルオキシ」としては、メチルオキシ、エチルオキシ、
*n*ープロピルオキシ、イソプロピルオキシ、*n*ーブチルオキシ、イソブチルオキ
シ、*sec*ーブチルオキシ、*tert*ーブチルオキシ等が挙げられる。好ましく
は、メチルオキシ、エチルオキシ、*n*ープロピルオキシ、イソプロピルオキシ、
10 *n*ーブチルオキシが挙げられる。

本明細書中、「低級アルキルチオ」としては、メチルチオ、エチルチオ等が挙
げられる。

本明細書中、「低級アルキルオキシカルボニル」としては、メチルオキシカル
ボニル、エチルオキシカルボニル、*n*ープロピルオキシカルボニル、イソプロピ
15 ルオキシカルボニル、*n*ーブチルオキシカルボニル、*tert*ーブチルオキシカルボニ
ル、*n*ーペンチルオキシカルボニル等が挙げられる。

本明細書中、「アリールオキシカルボニル」としては、フェニルオキシカルボ
ニル、1ーナフチルオキシカルボニル、2ーナフチルオキシカルボニル等が挙げ
られる。

20 本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「アシル」な
る用語は、アルキル部分が前記「低級アルキル」であるアルキルカルボニルまた
はアリール部分が前記「アリール」であるアリールカルボニルを包含する。例え
ば、アセチル、プロピオニル、ブチロイル、ベンゾイル等が挙げられる。「低級
アルキル」および「アリール」は後述のそれぞれの置換基によって置換されてい
25 てもよい。

本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「ハロ低級ア

ルキル」なる用語は、前記ハロゲンによって1～8箇所、好ましくは1～5箇所置換された前記「低級アルキル」を包含する。例えば、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、ジクロロエチル、トリクロロエチル等が挙げられる。好ましくは、トリフルオロメチルが挙げられる。

- 5 本明細書中、「ハロ低級アルキルオキシ」としては、トリフルオロメチルオキシ、トリクロロメチルオキシ、ジフルオロエチルオキシ、トリフルオロエチルオキシ、ジクロロエチルオキシ、トリクロロエチルオキシ等が挙げられる。好ましくは、トリフルオロメチルオキシが挙げられる。

- 10 本明細書中、「アシルオキシ」としては、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ベンゾイルオキシ等が挙げられる。

本明細書中、「低級アルキルシリル」としては、トリエチルシリル、トリーブチルジメチルシリル等が挙げられる。

本明細書中、「メチレン」はメチリデンを意味する（塩化メチレンを除く）。

- 15 本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「置換されていてもよいアミノ」なる用語は、前記「低級アルキル」、前記「アリール」、前記「アラルキル」、前記「ヘテロアリール」、前記「ヘテロアリールアルキル」、または前記「アシル」で1または2箇所置換されいてもよいアミノを包含する。例えば、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ、ベンジルアミノ、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ等が挙げられる。好ましくはアミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジエチルアミノ、アセチルアミノが挙げられる。
- 20

- 本明細書中、「置換されていてもよいアミノカルボニル」としては、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、エチルメチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル等が挙げられる。好ましくは、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニルが挙げられる。
- 25

本明細書中、「置換されていてもよいウレイド」なる用語は、前記「低級アルキル」、前記「アリール」、前記「アラルキル」、前記「ヘテロアリール」、前記「ヘテロアリールアルキル」、または前記「アシル」で1または2箇所以上置換されていてもよいウレイドを包含する。

5

本明細書中、「置換されていてもよい低級アルキル」における置換基としては、シクロアルキル、低級アルケニル、低級アルキリデン、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノカルボニル、アシル、アシルオキシ、置換されていてもよい非芳香族複素環基、アリールオキシ（例えば、フェニルオキシ）、アラルキルオキシ（例えば、ベンジルオキシ）、低級アルキルスルホニル、グアニジノ、アゾ基、置換されていてもよいウレイド、 $=N-O$ （ $-$ アシル）等が挙げられる。これらは、全ての可能な位置で1個以上置換しうる。

15

R^C および R^D における「置換されていてもよい低級アルキル」の置換基としては、ハロゲン、ハロ低級アルキル等が好ましい。

R^1 、 R^2 、および R^5 における「置換されていてもよい低級アルキル」の置換基としては、低級アルキルオキシカルボニル、ハロゲンが好ましい。

20 R^3 における「置換されていてもよい低級アルキル」の置換基としては、シクロアルキル、低級アルケニル、低級アルキリデン等が好ましい。

本明細書中、「置換されていてもよい低級アルキルオキシ」および「置換されていてもよい低級アルキルチオ」における置換基としては、シクロアルキル、低級アルケニル、低級アルキリデン、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノカルボニル、アシル、アシルオキ

25

シ、置換されていてもよい非芳香族複素環基、アリールオキシ（例えば、フェニルオキシ）、アラルキルオキシ（例えば、ベンジルオキシ）、低級アルキルスルホニル、グアニジノ、アゾ基、置換されていてもよいウレイド、 $=N-O$ （ $-アシル$ ）等が挙げられる。これらは、全ての可能な位置で1個以上置換しうる。好ましくは、ハロゲン等が挙げられる。

本明細書中、「置換されていてもよい低級アルケニル」および「置換されていてもよい低級アルキニル」における置換基としては、シクロアルキル、低級アルキリデン、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノカルボニル、アシル、アシルオキシ、置換されていてもよい非芳香族複素環基、アリール、アリールオキシ（例えば、フェニルオキシ）、アラルキル、アラルキルオキシ（例えば、ベンジルオキシ）、低級アルキルスルホニル、グアニジノ、アゾ基、置換されていてもよいウレイド等が挙げられる。これらは、全ての可能な位置で1個以上置換しうる。

本明細書中、「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいフェニル」、「置換されていてもよいヘテロアリール」、「置換されていてもよい員ヘテロアリール」、「置換されていてもよいピリジル」「置換されていてもよい非芳香族複素環基」、「置換されていてもよいシクロアルキル」、「置換されていてもよいアラルキル」、および「置換されていてもよいヘテロアリールアルキル」における置換基としては、置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、ヒドロキシ、アルキルオキシ、アラルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノカルボニル、アシル、アシルオキシ、置換されていてもよいア

リール（置換基としては、ハロゲン、カルボキシ、アルキル、アルキルオキシ等）、
 置換されていてもよいヘテロアリール（置換基としては、ハロゲン、カルボキシ、
 アルキル、アルキルオキシ等）、置換されていてもよい非芳香族複素環基、置換
 されていてもよいアラルキル、低級アルキルスルホニル、グアニジノ、アゾ基、
 5 $-N=N-$ （置換されていてもよいフェニル）、または置換されていてもよいウ
 レイド等が挙げられる。これらは、全ての可能な位置で1個以上置換しうる。

X^1 における「置換されていてもよいアリール」および「置換されていてもよ
 いアラルキル」の置換基としては、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、ヒ
 10 ドロキシ、低級アルキルオキシ、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、
 カルボキシ、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、アラルキルオキシ、
 置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノカルボニル、アリー
 ル、ヘテロアリール、非芳香族複素環基、 $-N=N-$ （フェニル）等が挙げられ
 る。好ましい置換基としては、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、
 15 低級アルキルチオ、ハロゲン、ハロ低級アルキル、アラルキルオキシ、 $-N=N-$
 $-$ （フェニル）、アルキレンジオキシ等が挙げられる。

X^1 における「置換されていてもよいアリール」としては、フェニル、3-メ
 チルフェニル、4-メチルフェニル、3,4-ジメチルフェニル、4-エチルフ
 エニル、4-プロピルフェニル、4-n-ブチルフェニル、4-n-ヘキシル
 20 フェニル、4-n-オクチルフェニル、3,5-ジプロピル-4-ヒドロキ
 シフェニル、4-エチルオキシフェニル、4-フルオロフェニル、3,5-ジク
 ロロフェニル、4-ヨードフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-メ
 チルチオフェニル、4-フェニルオキシメチルフェニル、アゾベンゼン-4-イ
 ル、ベンゾジオキサリル（例えば、1,3-ベンゾジオキサリル）等が挙げられ
 25 る。

R^1 および R^2 における「置換されていてもよいアリール」の置換基としては、
 ハロゲン、置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、低級アルケニル、

低級アルキニル、ヒドロキシ、アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノカルボニル、アシル、ホルミル、アシルオキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール（例えば、ピリジル、イミダゾリル）、非芳香族複素環基（例えば、モルホリノ、ピペラジニル）、アラルキル等が挙げられる。好ましくは、置換基群 B から選択される 1 以上の置換基によって置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、置換基群 B から選択される 1 以上の置換基によって置換されていてもよいアルキルオキシ、アルキルチオ、ハロゲン、置換基群 C から選択される 1 以上の置換基によって置換されていてもよいフェニル、置換基群 C から選択される 1 以上の置換基によって置換されていてもよいヘテロアリール、または置換基群 C から選択される 1 以上の置換基によって置換されていてもよい非芳香族複素環基等が挙げられる（置換基群 B：シクロアルキル、ヒドロキシ、アルキルオキシ、ハロゲン、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、置換されていてもよいアミノ、置換基群 C から選択される 1 以上の置換基によって置換されていてもよいフェニル、非芳香族複素環基、およびヘテロアリール、置換基群 C：ヒドロキシ、アルキル、ハロゲン、ハロ低級アルキル、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、非芳香族複素環基、およびヘテロアリール）。また、該アリールは C5-C7 シクロアルカン環（例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン等）または非芳香族複素環基（例えば、テトラヒドロフラニル、1,3-ジオキサソリル、1,4-ジオキシニル、ピロリジニル等）と縮合し、インダニル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン、ベンゾ[1,3]ジオキソール、2,3-ジヒドロベンゾフラン、2,3-ジヒドロ-1H-インドールを形成してもよい。

X¹における「置換されていてもよいヘテロアリール」および「置換されていてもよいヘテロアリールアルキル」の置換基としては、置換されていてもよい低級アルキル、低級アルケニル（例えば、 $=CH-CH_3$ ）、低級アルキニル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノカルボニル、アシル（例えば、ハロゲン、ニトロ、シアノ等で置換されていてもよいアリールオキシカルボニル等）、アシルオキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール（例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、3-チエニル、5-メチルピリジン-2-イル、3-キノリル、5-クロロチオフエン-2-イル、5-ブロモチオフエン-2-イル）、非芳香族複素環基、アラルキル、 $=N-O$ （-アシル）等が挙げられる。好ましくは、置換されていてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいフェニル、ヘテロアリール、 $=N-O$ （-アシル）等が挙げられる。

ヘテロ原子が窒素原子である場合は、該窒素原子がアルキル、オキシ等で置換されていてもよい。

X²における「置換されていてもよい5員ヘテロアリール」の置換基としては、置換されていてもよい低級アルキル、低級アルケニル（例えば、 $=CH-CH_3$ ）、低級アルキニル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノカルボニル、アシル（例えば、ハロゲン、ニトロ、シアノ等で置換されていてもよいアリールオキシカルボニル等）、アシルオキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール（例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、5-メチルピリジン-2-イル、インドール-3-イル、

3-キノリル、5-クロロチオフェン-2-イル、5-ブロモチオフェン-2-イル)、非芳香族複素環基、アラルキル、=N-O(-アシル)等が挙げられる。好ましくは、置換基群Bから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、置換基群Bから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよいアルキルオキシ、アルキルチオ、ハロゲン、置換基群Cから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよいフェニル、置換基群Cから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよいヘテロアリール、または置換基群Cから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよい非芳香族複素環基等が挙げられる(置換基群B:シクロアルキル、ヒドロキシ、アルキルオキシ、ハロゲン、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、置換されていてもよいアミノ、置換基群Cから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよいフェニル、非芳香族複素環基、およびヘテロアリール、置換基群C:ヒドロキシ、アルキル、ハロゲン、ハロ低級アルキル、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、非芳香族複素環基、およびヘテロアリール)。

R¹およびR²における「置換されていてもよいヘテロアリール」の置換基としては、ハロゲン、置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、ヒドロキシ、アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノカルボニル、アシル、ホルミル、アシルオキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール(例えば、ピリジル、イミダゾリル)、非芳香族複素環基(例えば、モルホリノ、ピペラジニル)、アラルキル等が挙げられる。好ましくは、置換基群Bから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、置換基群Bから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよいアルキルオキシ、アルキ

ルチオ、ハロゲン、置換基群 C から選択される 1 以上の置換基によって置換されていてもよいフェニル、置換基群 C から選択される 1 以上の置換基によって置換されていてもよいヘテロアリアル、または置換基群 C から選択される 1 以上の置換基によって置換されていてもよい非芳香族複素環基等が挙げられる（置換基群

5 B : シクロアルキル、ヒドロキシ、アルキルオキシ、ハロゲン、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、アリアルオキシカルボニル、置換されていてもよいアミノ、置換基群 C から選択される 1 以上の置換基によって置換されていてもよいフェニル、非芳香族複素環基、およびヘテロアリアル、

置換基群 C : ヒドロキシ、アルキル、ハロゲン、ハロ低級アルキル、カルボキシ、
10 低級アルキルオキシカルボニル、アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、非芳香族複素環基、およびヘテロアリアル）。

本明細書中、「置換基を有していてもよい炭素環」、「置換基を有していても複素環」、「置換されていてもよい C 5 - C 7 シクロアルカン」、「置換されていてもよい C 5 - C 7 シクロアルケン」、「置換されていてもよいベンゼン環」、
15 および「置換されていてもよい 5 ~ 7 員の複素環」における置換基としては、式：

$$-(CH_2)_nCOR^4$$
 （式中、 n は 0 ~ 4 の整数； R^4 はヒドロキシ、低級アルキルオキシ、または置換されていてもよいアミノ）で示される基、低級アルキル、ハロゲン、ハロ低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、ハロ低級アルキルオキシ、メチレン、オキソ等が挙げられる。これらは、全ての可能な位置で
20 1 個以上置換しうる。

本明細書中、 $(\alpha)_{\beta-\gamma}$ は α が $\beta \sim \gamma$ 個存在することを意味する。例えば、 $(CR^C R^D)_{0-2}$ は $(CR^C R^D)$ が 0 ~ 2 個存在することを、 $(CH_2)_{0-2}$ は (CH_2) が 0 ~ 2 個存在することを、 $(CH_2)_{1-5}$ は (CH_2) が 1 ~ 5 個存在す
25 ることを意味する。

本明細書中、「血小板産生調節剤」とは、血小板減少症（骨髄移植後の血小板減少、化学療法後の血小板減少、再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、難治性突

発性血小板減少性紫斑病等の後天性血小板減少症、トロンボポエチン欠損症等の先天性血小板減少症)等の血小板数の異常を伴う血液疾患の病態に対する薬剤を包含する。例えば、抗癌剤の投与により血小板数が減少した場合には治療剤として、抗癌剤投与による血小板数の減少が予測される場合には予防剤として使用する

5 ことができる。

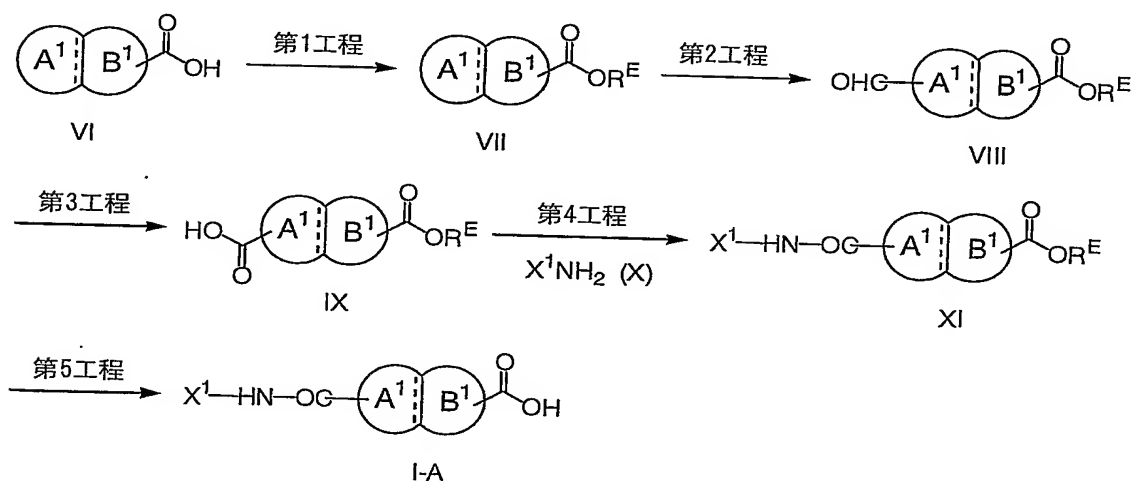
本明細書中、「血小板産生を調節する」とは、1) 抗癌剤の投与等により減少した血小板数を増加させる、2) 抗癌剤の投与等により減少するであろう血小板数を維持させる、3) 抗癌剤の投与等による血小板数の減少度を低下させることを包含する。

10 トロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物はトロンボポエチン受容体作動剤を包含する。

発明を実施するための最良の形態

本発明化合物(I)は、以下のA法、B法、およびこれらと類似の方法により

15 合成することができる。



(式中、A¹、B¹、およびX¹は前記と同意義；R^Eは水酸基の保護基)

(第1工程)

本工程は、カルボキシル基をR^Eで保護する工程である。R^Eとしては、メチル、

20 エチル等のアルカリ条件で脱保護が可能な保護基等が挙げられる。通常用いられ

るエステル化の条件を用いることにより行うことができる。

(第2工程)

本工程は、ホルミル基を導入する工程である。通常のビルスマイヤー反応により行うことができる。

5 (第3工程)

本工程は、アルデヒドをカルボン酸に酸化する工程である。通常用いられる酸化反応を用いることにより行うことができる。

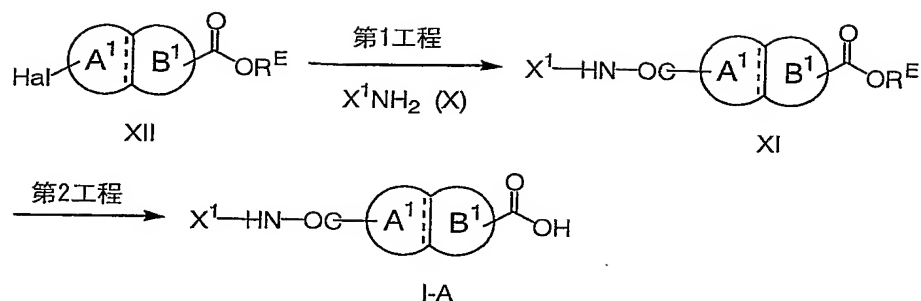
(第4工程)

本工程は、カルボン酸誘導体 (IX) とアミン誘導体 (X^1-NH_2) を、活性エス
10 テル法、酸クロリド法、混合酸無水物法等により反応させることにより、アミド
誘導体 (XI) を得る工程である。本工程は、テトラヒドロフラン、ジオキサン、
ジクロロメタン、トルエン、ベンゼン等の溶媒中で行われる。活性エステル法で
は、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、ヒドロキシスクシンイミド、ジメチル
アミノピリジン等と、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3
15 -ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩等を縮合剤として用いること
により行うことができる。酸クロリド法ではチオニルクロリドやオキザリルクロ
リドを試薬として遊離のカルボン酸を一旦酸クロリドとすることにより行うこと
ができる。混合酸無水物法では、カルボン酸にエチルクロロホルメート、イソブ
チルクロロホルメート等を反応させ、混合酸無水物とすることにより行うことが
20 できる。反応には必要に応じてトリエチルアミン、ピリジン等の塩基が用いられ
る。

(第5工程)

本工程は、 R^E の脱保護反応を行う工程である。Protective Groups in Organic
Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons)等に記載の方法を用いて、保護基
25 である R^E を適当な反応条件で脱保護する。

(B法)



(式中、 A^1 、 B^1 、 X^1 、および R^E は前記と同意義； Hal はハロゲン)

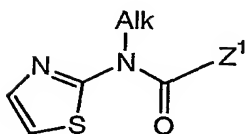
(第1工程)

- 本工程は、化合物 (XII) に対する一酸化炭素挿入反応とアミン誘導体 (X) 5 とのカップリング反応を行う工程である。Bioorganic and Med. Chem. Lett., 10, 443-447 (2000)に記載の方法に従って行うことができる。

(第2工程)

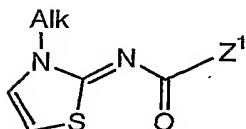
本工程は、A法第5工程と同様の方法を用いることにより、化合物 (I-A) を合成する工程である。

- 10 Y^1 が $-N$ (ーアルキル) $-CO-$ であり、 X^1 が置換されていてもよいチアゾール等である化合物：



(Z^1 は前記と同意義、 Alk は低級アルキル)

を合成する際のアシル化の条件によっては、以下に示す化合物を得る場合がある。 15



(Z^1 および Alk は前記と同意義)

一般式 (I)、(II)、(III)、(IV)、および (V) で表わされる化合物が二重結合を有する場合は、シス体、トランス体、およびそれらの混合物

を包含する。

本明細書中、「溶媒和物」とは、例えば有機溶媒との溶媒和物、水和物等を包含する。

- 5 「本発明化合物」という場合には、製薬上許容される塩、またはその水和物も包含される。例えば、アルカリ金属（リチウム、ナトリウム、カリウム等）、アルカリ土類金属（マグネシウム、カルシウム等）、アンモニウム、有機塩基およびアミノ酸との塩、または無機酸（塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸等）、および有機酸（酢酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、ベンゼンスルホン酸、p-
10 トルエンスルホン酸等）との塩が挙げられる。これらの塩は、通常行われる方法によって形成させることができる。水和物を形成する時は、任意の数の水分子を配位していてもよい。

- プロドラッグは、化学的または代謝的に分解できる基を有する本発明化合物の
15 誘導体であり、加溶媒分解によりまたは生理学的条件下でインビボにおいて薬学的に活性な本発明化合物となる化合物である。適当なプロドラッグ誘導体を選択する方法および製造する方法は、例えば *Design of Prodrugs*, Elsevier, Amsterdam 1985 に記載されている。本発明化合物がカルボキシル基を有する場合は、もとになる酸性化合物と適当なアルコールを反応させることによって製造されるエステル誘導体、またはもとになる酸性
20 化合物と適当なアミンを反応させることによって製造されるアミド誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいエステルとしては、メチルエステル、エチルエステル、n-プロピルエステル、イソプロピルエステル、n-ブチルエステル、イソブチルエステル、tert-ブチルエステル、
25 モルホリノエチルエステル、N, N-ジエチルグリコールアミドエステル等が挙げられる。本発明化合物がヒドロキシル基を有する場合は、例えばヒドロキシル基を有する化合物と適当なアシルハライドまたは適当な酸無水物とを反応させる

ことに製造されるアシルオキシ誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいアシルオキシとしては、 $-\text{OCCOC}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{OCCO}$ (t-Bu)、 $-\text{OCCOC}_{15}\text{H}_{31}$ 、 $-\text{OCCO}$ (m-COONa-Ph)、 $-\text{OCCOCH}_2\text{CH}_2\text{COONa}$ 、 $-\text{OCCOCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCCOCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 等が挙げられる。本発明化合物がアミノ基を有する場合は、アミノ基を有する化合物と適当な酸ハロゲン化物または適当な混合酸無水物とを反応させることにより製造されるアミド誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいアミドとしては、 $-\text{NHCO}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NHCOCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$ 等が挙げられる。

10

また、本発明化合物は特定の異性体に限定するものではなく、全ての可能な異性体やラセミ体を含むものである。

本発明化合物は後述する実験例の記載の通り、優れたトロンボポエチンアゴニスト活性を示し、血小板減少症（骨髄移植後、化学療法後、再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、難治性突発性血小板減少性紫斑病等の後天性血小板減少症、トロンボポエチン欠損症等の先天性血小板減少症）等の血小板数の異常を伴う血液疾患の病態に対する薬剤（血小板産生調節剤）として使用しうる。抗癌剤投与による血小板数の異常の治療および／または予防に対して使用することができる。

本発明化合物を、上記の疾患の治療を目的としてヒトに投与する場合は、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、丸剤、液剤等として経口的に、または注射剤、坐剤、経皮吸収剤、吸入剤等として非経口的に投与することができる。また、本化合物の有効量にその剤型に適した賦形剤、結合剤、湿潤剤、崩壊剤、滑沢剤等の医薬用添加剤を必要に応じて混合し、医薬製剤とすることができる。注射剤の場合には、適当な担体と共に滅菌処理を行って製剤とする。

投与量は疾患の状態、投与ルート、患者の年齢、または体重によっても異なるが、成人に経口で投与する場合、通常0.1～100mg/kg/日であり、好ましくは1～20mg/kg/日である。

以下に実施例および試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

実施例中、以下の略号を使用する。

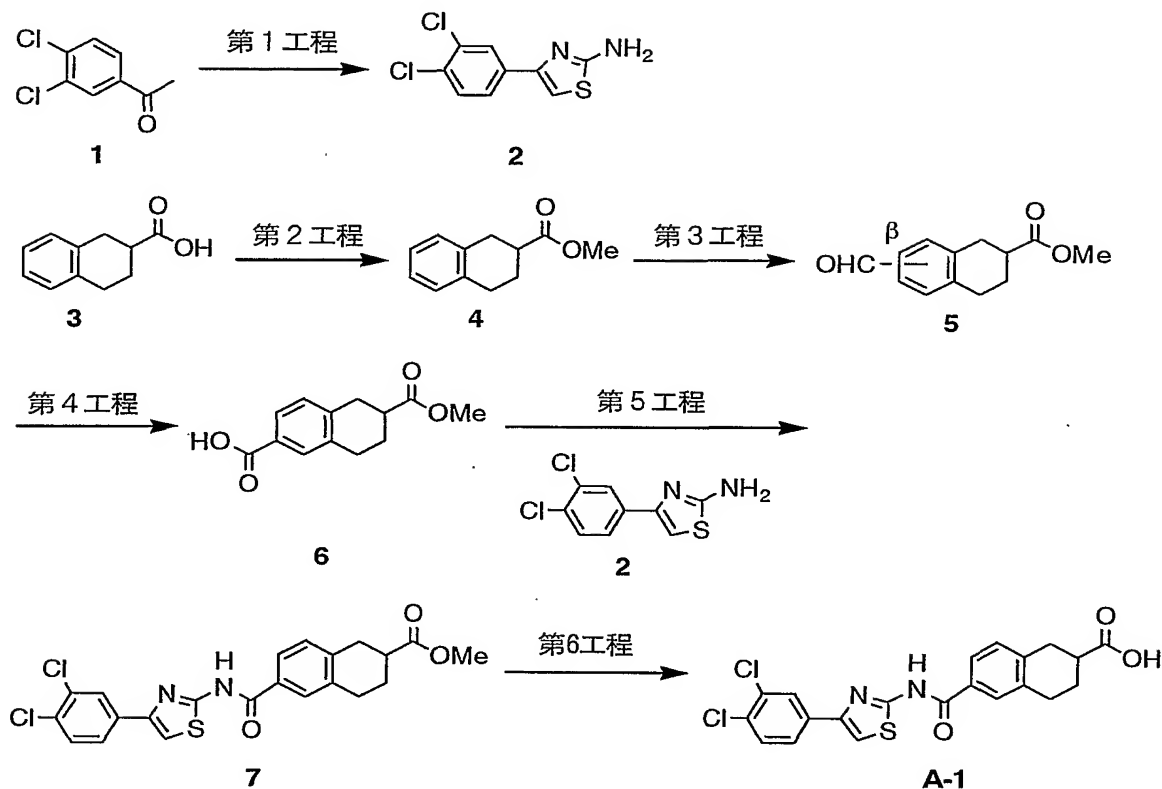
- 5 Me : メチル
Et : エチル
n-Pr : n-プロピル
i-Pr : イソプロピル
c-Pr : シクロプロピル
10 n-Bu : n-ブチル
i-Bu : イソブチル
sec-Bu : sec-ブチル
t-Bu : tert-ブチル
i-Bu : イソブチル
15 n-Pen : n-ペンチル
c-Pen : シクロペンチル
n-Hex : n-ヘキシル
c-Hex : シクロヘキシル
i-Hex : イソヘキシル
20 Ph : フェニル
Bn : ベンジル
Bz : ベンゾイル
Py : ピリジル
Th : チエニル
25 Ac : アセチル
Z : ベンジルオキシカルボニル
DMF : N, N-ジメチルホルムアミド

T H F : テトラヒドロフラン

pyrazole : ピラゾール、pyrimidine : ピリミジン、piperidine : ピペリジン、methyl :
メチル、cyclohexylmethyl : シクロヘキシルメチル

5 実施例

実施例 1 化合物 (A-1) の調製



(第1工程)

3',4'-ジクロロアセトフェノン (1) (5.67g) の 10%メタノール-クロロホルム
10 溶液に臭素 (1.52 ml) を加え臭素の色が消えるまで室温で攪拌した。溶媒を減圧
溜去し、エタノールに再溶解し、チオウレア (2.28 g) を加え、2 時間加熱還流し
た。溶媒を減圧溜去し酢酸エチル-水を加え生成した結晶をろ取した。得られた結
晶に酢酸エチル-飽和重曹水を加え分液し、有機層を乾燥、減圧溜去し、化合物(2)
を 3.38 g 得た。

15 ^1H NMR (CDCl_3 δ ppm): 7.89 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 7.69 (dd, 1H, $J = 8.5$ Hz, 2.2 Hz),

7.43 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 6.74 (s, 1H), 5.06 (bs, 2H).

(第 2 工程)

1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸(2.0g)のメタノール溶液
(11.1ml)に室温にてゆっくりと塩化チオニル(1.62ml)を加え、同温にて 1 時間攪
5 拌した。溶媒を減圧留去後、酢酸エチルに溶解した。有機層を飽和重曹水および
飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒留去し、化合物(4)を褐色油状物として 2.29g 得
た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm) 7.03 - 7.14 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.03 (s, 1H), 3.00 (s, 1H),
2.68 - 2.90 (m, 3H), 2.20 (m, 1H), 1.86 (m, 1H).

10 (第 3 工程)

化合物(4)(2.29g)の塩化メチレン(20ml)溶液に、0℃にて四塩化スズ(2.6ml)、
ジクロロメチルメチルエーテル(2ml)を加えて室温にて 1 時間攪拌した。反応液
を氷水にあけ、クロロホルムで抽出した。有機層は飽和重曹水および飽和食塩水
で洗浄後、乾燥、溶媒留去した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、ア
15 ルデヒド β 位異性体の混合物(5)を無色油状物として 611mg 得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm) 9.94 (s, 1H), 7.59 - 7.61 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 3.47 (s, 3H),
3.10 (s, 1H), 3.08 (s, 1H), 2.70 - 3.00 (m, 3H), 2.25 (m, 1H), 1.90 (m, 1H)

(第 4 工程)

混合物(5)(468mg)の t-ブタノール:水(5:1)溶液(11.1ml)に、亜塩素酸ナトリウ
ム(1.14g)、リン酸二水素ナトリウム(1.48g)、2-メチル-2-ブテン(5.7ml)を加えて
20 室温で 30 分間攪拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽
和重曹水および飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒留去し、カルボン酸 β 位異性体
の混合物を白色結晶として 490mg 得た。この混合物を HPLC にて分取し、化合物
(6)を 146mg 得た。

25 ^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm) 7.81 - 7.86 (m, 2H), 7.20 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 3.74 (s, 3H),
3.09 (s, 1H), 3.06 (s, 1H), 2.70 - 3.00 (m, 3H), 2.25 (m, 1H), 1.90 (m, 1H).

(第 5 工程)

化合物(6)のテトラヒドロフラン(2 ml)溶液に、室温にてオキサリルクロリド(20 ml)、DMF 一滴を加えて室温で 30 分間攪拌した。溶媒留去後、酸クロリドのジオキサン(2ml)溶液に化合物(2) (56 mg)、ピリジン(16.2 ml)を加えて 1 時間加熱還流した。溶媒留去後、残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物
5 (7)を白色結晶として 27.8 mg 得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm) 10.70 (bs, 1H), 7.78 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 7.54 - 7.59 (m, 2H), 7.52(dd, 1H, $J = 8.5, 2.0$ Hz), 7.36 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 7.20 (s, 1H), 7.10 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 3.75 (s, 3H), 3.03 (s, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.70 - 2.87 (m, 3H), 2.25 (m, 1H), 1.85 (m, 1H)

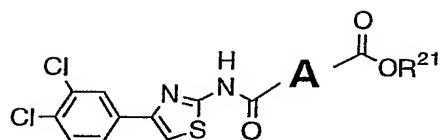
10 (第 6 工程)

化合物(7)(23.1mg)のテトラヒドロフラン:メタノール(1:1)溶液(2 ml)に 1 規定水酸化ナトリウム(1 ml)を加え 1 時間攪拌した。有機層を減圧留去後、1mol/L 塩酸を加えて酸性にした。生成した沈殿を濾取し、水洗後乾燥して化合物(A-1)を白色結晶として 18.7mg 得た。

15 ^1H NMR (DMSO-d_6 , δ ppm) 12.70 (s, 1H), 12.30 (bs, 1H), 8.21 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 7.94 (dd, 1H, $J = 8.5, 2.0$ Hz), 7.90 (s, 2H), 7.85 (dd, 1H, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.72 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 7.28 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 2.80 - 3.10 (m, 4H), 2.70 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.79 (m, 1H).

化合物(6)の代わりに種々のジカルボン酸モノエステルを用いることにより、
20 化合物(A-2)～化合物(A-23)を実施例 1 に記載の方法と同様の方法で合成した。
物理恒数を表 1 ～表 4 に示した。

表 1



化合物 No.	A	R ²¹	¹ H-NMR (DMSO d-6)
A-2		H	12.40 (bs, 1H), 8.15 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.89 (dd, 1H, J = 8.5, 2.0 Hz), 7.85 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.64-7.74 (m, 2H), 7.22 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 2.70 - 3.10 (m, 5H), 2.15 (m, 1H), 1.80 (m, 1H)
A-3		H	12.60 (s, 1H), 12.30 (bs, 1H), 8.21 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.94 (dd, 1H, J = 8.5, 2.0 Hz), 7.92 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.85 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.72 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.25 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 2.80 - 3.10 (m, 4H), 2.75 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.80 (m, 1H)
A-4		H	13.50 (bs, 1H), 12.70 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.85-8.00 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.73 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.32 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 3.10-3.50 (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 2H), 2.00 - 2.30 (m, 2H)
A-5		CH ₃	10.30 (bs, 1H), 7.86 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.65 - 7.70 (m, 2H), 7.58 (dd, 1H, J = 8.5, 2.0 Hz), 7.42 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.21 (s, 1H), 7.18 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 3.88 (s, 3H), 3.42 (dd, 1H, J = 37.2, 18.0 Hz), 3.22 (dd, 1H, J = 18.0, 17.1 Hz), 3.07 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.00 - 2.45 (m, 2H) (CDCl ₃)
A-6		H	13.00 (s, 1H), 12.60 (bs, 1H), 8.61 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.27 (dd, 1H, J = 8.0, 2.0 Hz), 8.22 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.95 (dd, 1H, J = 8.5, 2.0 Hz), 7.93 (s, 1H), 7.73 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.60 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 3.18 - 3.30 (m, 3H), 2.80 - 2.90 (m, 2H)
A-7		CH ₃	10.40 (bs, 1H), 8.57 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.21 (dd, 1H, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.90 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.63 (dd, 1H, J = 8.5, 2.0 Hz), 7.49 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.46 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.22 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.20 - 3.38 (m, 3H), 2.85 - 3.10 (m, 2H) (CDCl ₃)

表 2

化合物 No.	A	R ²¹	¹ H-NMR (DMSO d-6)
A-8		CH ₃	12.75 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.21 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.94 (dd, 2H, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.91 (s, 1H), 7.72 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.29 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 5.50 (bs, 1H), 4.74 (dd, 1H, J = 10.0, 5.8 Hz), 3.67 (s, 3H), 2.90 - 3.10 (m, 3H), 2.40 (m, 1H), 1.70 (m, 1H)
A-9		H	12.83 (s, 1H), 12.55 (bs, 1H), 8.18 - 8.26 (m, 2H), 8.08 (m, 1H), 7.95 (dd, 1H, J = 8.5, 2.0 Hz), 7.92 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 7.73 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.43 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.80 - 3.05 (m, 3H), 2.05 (m, 1H)
A-10		H	12.84 (s, 1H), 12.50 (bs, 1H), 8.51 (s, 1/2H), 8.22 (s, 1H), 8.03 (s, 1/2H), 7.89 - 8.00 (m, 3H), 7.72 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.40 (d, 1/2H, J = 8.6 Hz), 7.37 (d, 1/2H, J = 8.4 Hz), 6.00 (s, 1/2H), 5.91 (s, 1/2H), 5.20 (s, 1/2H), 2.50 - 3.20 (m, 4H), 2.17 (s, 3/2H)
A-11		CH ₃	9.81 (bs, 1H), 8.60 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 8.25 (dd, 1H, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.97 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.68 (dd, 1H, J = 8.2, 2.0 Hz), 7.51 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.50 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.25 (s, 1H), 5.38 (dd, 1H, J = 47.0, 3.9 Hz), 3.73 (s, 3H), 3.40 - 3.70 (m, 3H) (CDCl ₃)
A-12		H	13.10 (bs, 2H), 10.90 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.24 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 8.10 - 8.22 (m, 3H), 7.97 (dd, 1H, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.95 (s, 1H), 7.74 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.47 (s, 1H)
A-13		CH ₃	10.40 (bs, 1H), 8.20 - 8.27 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.56 - 7.63 (m, 2H), 7.41 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.23 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.50 (m, 1H), 2.90 - 3.15 (m, 3H), 2.79 (m, 1H) (CDCl ₃)
A-14		H	13.00 (s, 1H), 12.30 (s, 1H), 8.44 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 8.36 (dd, 1H, J = 8.0, 1.5 Hz), 8.22 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.95 (dd, 1H, J = 8.5, 2.0 Hz), 7.94 (s, 1H), 7.76 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.73 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 3.45 (m, 1H), 2.70 - 3.10 (m, 4H)

表 3

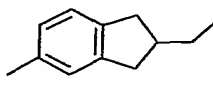
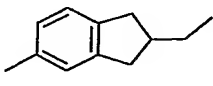
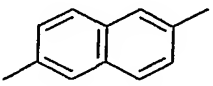
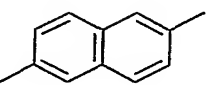
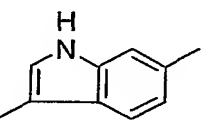
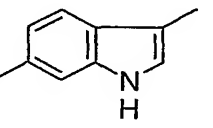
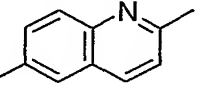
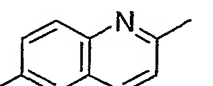
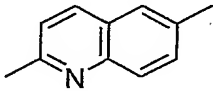
化合物 No.	A	R ²¹	¹ H-NMR (DMSO d-6)
A-15		CH ₃	9.90 (bs, 1H), 7.91 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.76 (s, 1H), 7.71 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.62 (dd, 1H, J = 8.5, 2.0 Hz), 7.45 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.30 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.21 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.15 - 3.30 (m, 2H), 2.96 (m, 1H), 2.64 - 2.80 (m, 2H), 2.53 (d, 2H, J = 7.4 Hz) (CDCl ₃)
A-16		H	12.60 (s, 1H), 12.20 (s, 1H), 8.21 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.91 - 8.00 (m, 3H), 7.90 (s, 1H), 7.72 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.37 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 3.05 - 3.20 (m, 2H), 2.60 - 2.85 (m, 3H), 2.44 (d, 2H, J = 7.0 Hz)
A-17		H	13.30 (bs, 1H), 13.00 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.29 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 8.16 - 8.26 (m, 3H), 8.10 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 7.97 (dd, 1H, J = 1.7, 8.2 Hz), 7.96 (s, 1H), 7.74 (d, 1H, J = 8.2 Hz)
A-18		CH ₃	10.30 (bs, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.18 (dd, 1H, J = 8.5, 1.7 Hz), 8.07 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 8.02 (dd, 1H, J = 8.5, 1.7 Hz), 7.97 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.84 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 7.57 (dd, 1H, J = 8.2, 1.9 Hz), 7.39 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.23 (s, 1H), 4.02 (s, 3H) (CDCl ₃)
A-19		CH ₃	12.40 (s, 1H), 12.30 (bs, 1H), 8.79 (d, 1H, J = 3.4 Hz), 8.33 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 8.21 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.15 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 7.94 (dd, 1H, J = 8.5, 2.0 Hz), 7.85 (s, 1H), 7.82 (dd, 1H, J = 8.5, 1.5 Hz), 7.72 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 3.88 (s, 3H)
A-20		CH ₃	12.80 (s, 1H), 12.40 (d, 1H, J = 2.7 Hz), 8.33 (s, 1H), 8.32 (d, 1H, J = 2.7 Hz), 8.23 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.11 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 8.00 (dd, 1H, J = 8.2, 1.5 Hz), 7.96 (dd, 1H, J = 8.5, 2.0 Hz), 7.91 (s, 1H), 7.73 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 3.85 (s, 3H)
A-21		H	12.90 (bs, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.48 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 8.32 - 8.43 (m, 2H), 8.23 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.20 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.96 (dd, 1H, J = 8.5, 2.0 Hz), 7.90 (s, 1H), 7.72 (d, 1H, J = 8.5 Hz)
A-22		CH ₃	10.50 (bs, 1H), 8.49 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.41 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 8.38 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 8.31 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 8.22 (dd, 1H, J = 8.5, 2.0 Hz), 7.81 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.53 (dd, 1H, J = 8.5, 2.0 Hz), 7.35 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.24 (s, 1H), 4.13 (s, 3H) (CDCl ₃)

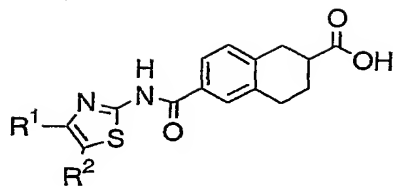
表 4

化合物 No.	A	R ²¹	¹ H-NMR (DMSO d-6)
A-23		CH ₃	11.40 (s, 1H), 8.70 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.54 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 8.45 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 8.43 (dd, 1H, J = 8.5, 2.0 Hz), 8.29 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 8.05 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.73 (dd, 1H, J = 8.5, 2.0 Hz), 7.51 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.28 (s, 1H), 4.04 (s, 3H) (CDCl ₃)

実施例 2

化合物(2)の代わりに種々のアミノチアゾール類を用いることにより、化合物(B-1)～化合物(B-32)を実施例 1 に記載の方法と同様の方法で合成した。物理恒数を表 5、表 6、表 7、表 8 および表 9 に示した。

表 5



化合物 No.	R ¹	R ²	¹ H-NMR (DMSO d-6)
B-1		H	12.70 (bs, 2H), 8.37 - 8.42 (m, 1H), 7.74 - 7.91 (m, 4H), 7.52 - 7.57 (m, 1H), 7.29 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 2.87 - 3.08 (m, 4H), 2.69 - 2.77 (m, 1H), 2.11 - 2.16 (m, 1H), 1.79 - 1.99 (m, 1H)
B-2		H	12.57 (bs, 1H), 7.83 - 7.90 (m, 2H), 7.63 - 7.66 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.28 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.11 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 2.68 - 3.07 (m, 9H), 2.10 - 2.16 (m, 1H), 1.75 - 1.82 (m, 5H)
B-3		H	12.56 (bs, 2H), 7.74 - 7.91 (m, 4H), 7.65 (s, 1H), 7.34 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.28 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.15 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 2.86 - 3.06 (m, 4H), 2.61 - 2.77 (m, 3H), 2.12 - 2.16 (m, 1H), 1.73 - 1.86 (m, 1H), 1.55 - 1.65 (m, 2H), 1.29 - 1.40 (m, 2H), 0.92 (t, 3H, J = 7.3 Hz)
B-4		H	12.73 (bs, 1H), 12.40 (bs, 1H), 8.34 (t, 1H, J = 8.2 Hz), 7.72 - 7.91 (m, 5H), 7.29 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 2.86 - 3.08 (m, 4H), 2.69 - 2.77 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.73 - 1.86 (m, 1H)
B-5		H	12.66 (bs, 1H), 12.37 (bs, 1H), 7.84 - 7.97 (m, 3H), 7.57 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.19 - 7.30 (m, 3H), 2.86 - 3.08 (m, 4H), 2.65 - 2.78 (m, 3H), 2.11 - 2.16 (m, 1H), 1.72 - 1.82 (m, 1H), 1.30 - 1.34 (m, 4H), 0.85 - 0.90 (m, 3H)
B-6		H	12.60 (bs, 2H), 7.64 - 7.90 (m, 4H), 7.64 (s, 1H), 7.28 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.20 (dd, 1H, J = 9.4 Hz, 0.9 Hz), 2.88 - 3.06 (m, 4H), 2.62 - 2.78 (m, 3H), 2.12 - 2.16 (m, 1H), 1.73 - 1.86 (m, 1H), 1.56 - 1.63 (m, 2H), 1.30 - 1.34 (m, 4H), 0.85 - 0.90 (m, 3H)
B-7		H	12.70 (s, 1H), 12.35 (bs, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.84 (dd, 1H, J = 8.0, 1.8 Hz), 7.82 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.29 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 2.60 - 3.10 (m, 5H), 2.10 (m, 1H), 1.90 (m, 1H)

表 6

化合物 No.	R ¹	R ²	¹ H-NMR (DMSO d-6)
B-8		H	12.67 (s, 1H), 12.36 (bs, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.85 (dd, 1H, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.70 (d, 2H, J = 5.2 Hz), 7.29 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 2.60 - 3.10 (m, 5H), 2.10 (m, 1H), 1.80 (m, 1H)
B-9		H	12.72 (s, 1H), 12.38 (bs, 1H), 7.80 - 7.95 (m, 3H), 7.68 (m, 1H), 7.20 - 7.50 (m, 3H), 2.60 - 3.10 (m, 5H), 2.10 (m, 1H), 1.80 (m, 1H)
B-10		F	12.90 (bs, 2/3H), 12.70 (bs, 1/3H), 12.40 (bs, 1H), 8.22 (d, 1/3H, J = 2.1 Hz), 8.15 (d, 2/3H, J = 2.1 Hz), 7.70 - 8.05 (m, 4H), 7.29 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 2.60 - 3.10 (m, 5H), 2.10 (m, 1H), 1.90 (m, 1H)
B11		H	12.68 (bs, 1H), 12.38 (bs, 1H), 7.82-8.00 (m, 3H), 7.58 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.22 - 7.38 (m, 3H), 3.30 (m, 1H), 2.65 - 3.10 (m, 5H), 2.17 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.26 (d, 6H, J = 7.0 Hz)
B12		H	12.69 (s, 1H), 12.39 (bs, 1H), 7.82 - 8.00 (m, 3H), 7.58 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.20 - 7.36 (m, 3H), 2.60-3.10 (m, 6H), 2.15 (m, 1H), 1.20-1.90 (m, 11H)
B-13		H	12.60 (bs, 2H), 7.97 (dt, 1H, J = 1.8, 7.6 Hz), 7.91 (s, 1H), 7.86 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.58 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.22-7.40 (m, 3H), 3.97 (dd, 2H, J = 2.7, 10.7 Hz), 2.65-3.60 (m, 8H), 2.15 (m, 1H), 1.65-1.85 (m, 5H)
B-14		H	12.76 (brs, 1H), 12.37 (brs, 1H), 8.10 - 8.15 (m, 1H), 7.91 (brs, 1H), 7.85 - 7.88 (m, 1H), 7.72 (d, 1H, J = 2.7 Hz), 7.55 - 7.60 (m, 1H), 7.42 - 7.47 (m, 1H), 7.29 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 2.86 - 3.08 (m, 1H), 2.67 - 2.78 (m, 1H), 2.10 - 2.15 (m, 1H), 1.72 - 1.91 (m, 1H)
B-15		H	12.76 (s, 1H), 12.37 (s, 1H), 7.95 (dt, 1H, J = 5.6 Hz, 1.9 Hz), 7.90 (brs, 1H), 7.84 - 7.88 (m, 1H), 7.57 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 7.16 - 7.32 (m, 8H), 2.86 - 3.01 (m, 8H), 2.68 - 2.78 (m, 1H), 2.10 - 2.18 (m, 1H), 1.73 - 1.85 (m, 1H)

表 7

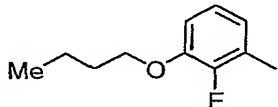
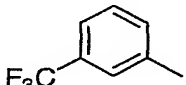
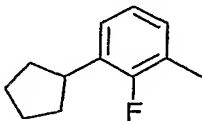
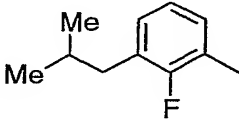
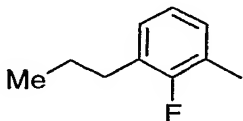
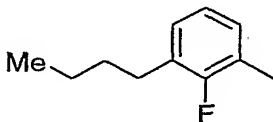
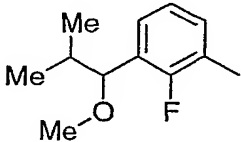
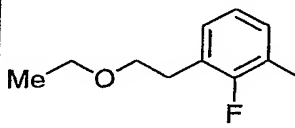
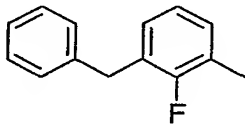
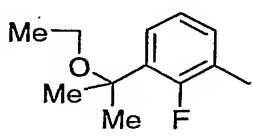
化合物 No.	R ¹	R ²	¹ H-NMR (DMSO d-6)
B-16		H	12.69 (bs, 1H), 12.38 (bs, 1H), 7.85 - 7.90 (m, 2H), 7.61 - 7.66 (m, 1H), 7.58 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 7.28 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.12 - 7.23 (m, 1H), 4.08 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 2.87 - 3.05 (m, 1H), 2.70 - 2.75 (m, 1H), 2.10 - 2.15 (m, 1H), 1.72 - 1.85 (m, 3H), 1.41 - 1.53 (m, 2H), 0.96 (t, 3H, J = 7.4 Hz)
B-17		CH ₃	12.49 (bs, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.97 - 8.01 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.82 - 7.86 (m, 1H), 7.68 - 7.73 (m, 2H), 7.27 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 2.85 - 3.06 (m, 4H), 2.67 - 2.76 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.10 - 2.15 (m, 1H), 1.71 - 1.84 (m, 1H)
B-18		H	12.68 (s, 1H), 12.38 (bs, 1H), 7.83-7.98 (m, 3H), 7.57 (d, 1H, J = 2.7 Hz), 7.20-7.38 (m, 3H), 3.20-3.42 (m, 2H), 2.65-3.10 (m, 5H), 1.55-2.20 (m, 9H)
B-19		H	12.68 (s, 1H), 12.38 (bs, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.85 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.57 (d, 1H, J = 2.7 Hz), 7.20-7.52 (m, 3H), 2.60-3.10 (m, 5H), 2.57 (d, 2H, J = 6.4 Hz), 1.70-2.20 (m, 3H), 0.91 (d, 6H, J = 6.7 Hz)
B-20		H	12.67 (bs, 1H), 12.39 (bs, 1H), 7.85-7.99 (m, 3H), 7.58 (d, 1H, J = 3.0 Hz), 7.20-7.30 (m, 3H), 2.86-3.08 (m, 4H), 2.64-2.78 (3H, m), 2.08-2.18 (m, 1H), 1.72-1.86 (m, 1H), 1.64 (sext, 2H, J = 7.5 Hz), 0.94 (t, 3H, J = 7.2 Hz)
B-21		H	12.67 (bs, 1H), 12.42 (bs, 1H), 7.84-7.97 (m, 3H), 7.57 (d, 1H, J = 2.7 Hz), 7.19-7.30 (3H, m), 2.85-3.08 (m, 4H), 2.66-2.78 (m, 3H), 2.08-2.18 (m, 1H), 1.72-1.86 (m, 1H), 1.59 (quint, 2H, J = 7.2 Hz), 1.35 (sext, 2H, J = 7.5 Hz), 0.92 (t, 3H, J = 7.2 Hz)
B-22		H	12.70 (s, 1H), 12.40 (bs, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.85 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 7.59 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.25-7.60 (m, 3H), 4.29 (d, 1H, J = 6.7 Hz), 3.16 (s, 3H), 2.60-3.10 (m, 5H), 1.70-2.20 (m, 3H), 0.96 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 0.80 (d, 3H, J = 6.5 Hz)

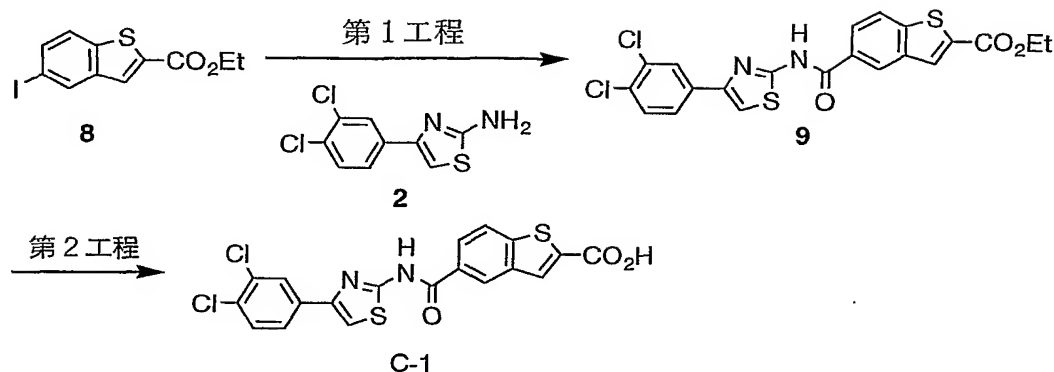
表 8

化合物 No.	R ¹	R ²	¹ H-NMR (DMSO d-6)
B-23		H	12.68 (s, 1H), 12.39 (bs, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.86 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.58 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.26-7.38 (m, 3H), 4.32 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 3.15 (s, 3H), 2.64-3.15 (m, 5H), 0.95-2.20 (m, 13H)
B-24		F	12.60 (bs, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.13 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.84 (dd, 1H, J = 1.8, 7.9 Hz), 7.72-7.78 (m, 2H), 7.27 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 2.60-3.10 (m, 5H), 2.15 (m, 1H), 1.80 (m, 1H)
B-25		H	12.70 (s, 1H), 12.40 (bs, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.86 (d, 1H, J = 9.5 Hz), 7.58 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.25-7.38 (m, 3H), 4.38 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 3.30 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 2.62-3.10 (m, 5H), 1.70-2.20 (m, 3H), 1.11 (t, 3H, J = 7.0 Hz), 0.96 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 0.80 (d, 3H, J = 6.7 Hz)
B-26		H	12.66 (bs, 1H), 12.37 (bs, 1H), 7.84 - 7.97 (m, 3H), 7.57 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 7.17 - 7.30 (m, 3H), 2.87 - 3.07 (m, 4H), 2.65 - 2.74 (m, 3H), 2.10 - 2.16 (m, 1H), 1.74 - 1.85 (m, 1H), 1.50 - 1.60 (m, 2H), 1.26 - 1.32 (m, 8H), 1.02 - 1.05 (m, 3H)
B-27		H	12.67 (bs, 1H), 12.40 (bs, 1H), 7.84 - 7.97 (m, 3H), 7.57 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 7.18 - 7.30 (m, 3H), 2.86 - 3.05 (m, 4H), 2.64 - 2.78 (m, 3H), 2.11 - 2.16 (m, 1H), 1.74 - 1.82 (m, 1H), 1.54 - 1.64 (m, 2H), 1.24 - 1.30 (m, 10H), 0.83 - 0.87 (m, 3H)
B-28		H	12.67 (bs, 1H), 7.84 - 7.98 (m, 3H), 7.57 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 7.19 - 7.30 (m, 3H), 2.85 - 3.07 (m, 4H), 2.64 - 2.78 (m, 3H), 2.11 - 2.16 (m, 1H), 1.72 - 1.85 (m, 1H), 1.57 - 1.59 (m, 2H), 1.23 - 1.30 (m, 14H), 0.82 - 0.86 (m, 3H)
B-29		H	12.70 (bs, 1H), 12.38 (bs, 1H), 7.84-7.93 (m, 3H), 7.62 (d, 1H, J = 2.7Hz), 7.58 (d, 1H, J = 8.4Hz), 7.28 (d, 1H, J = 8.4Hz), 2.68-3.07 (m, 7H), 2.08-2.18 (m, 1H), 1.72-1.85 (m, 1H), 1.60 (sext, 2H, J = 7.2Hz), 0.98 (t, 3H, J = 7.2Hz)

表 9

化合物 No.	R ¹	R ²	¹ H-NMR (DMSO-d-6)
B-20		H	12.68 (bs, 1H), 12.38 (bs, 1H), 7.83-8.00 (m, 3H), 7.57 (d, 1H, J = 2.7Hz), 7.20-7.34 (m, 3H), 3.62 (t, 2H, J = 6.9Hz), 3.45 (q, 2H, J = 6.9Hz), 2.87-3.07 (m, 6H), 2.68-2.78 (m, 1H), 2.08-2.18 (m, 1H), 1.72-1.86 (m, 1H), 1.10 (t, 3H, J = 7.2Hz)
B-31		H	12.67 (bs, 1H), 12.38 (1H, bs), 7.98 (dt, 1H, J = 2.1, 7.2Hz), 7.84-7.92 (m, 2H), 7.57 (d, 1H, J = 2.7Hz), 7.16-7.34 (m, 8H), 4.06 (s, 2H), 2.85-3.07 (m, 4H), 2.67-2.78 (m, 1H), 2.08-2.18 (m, 1H), 1.71-1.85 (m, 1H)
B-32		H	12.68 (s, 1H), 12.37 (bs, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.86 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.58 (s, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.24-7.34 (m, 2H), 3.20-3.40 (m, 2H), 2.60-3.10 (m, 5H), 2.15 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.58 (s, 6H), 1.14 (t, 3H, J = 6.7 Hz)

実施例 3 化合物 (C-1) の調製



(第 1 工程)

実施例 1 - 第 1 工程に従い合成した化合物(2)166 mg、2-エトキシカルボニル-
 5-ヨードベンゾチオフエン(8)150 mg、トリエチルアミン 137 mg、およびビス(ト
 リフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド 16 mg を DMF (3 ml)に溶解し、
 一酸化炭素雰囲気下に 90°C で 1 時間加熱攪拌した。反応液に硫酸水素カリウム水
 溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシ
 ウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロ
 マトグラフィーにより精製をおこない、化合物(9)を 247 mg 得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm) 10.36 (bs, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.84
 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 7.58 (dd, 1H, $J = 8.5$ Hz, 2.1 Hz), 7.34 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 7.22 (s,
 1H), 4.45 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 1.45 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz).

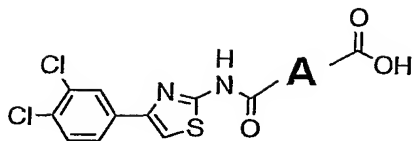
(第 2 工程)

化合物(9)217 mg をメタノール(5 ml)とジオキサン(3 ml)に溶解し、5mol/L 水酸
 化ナトリウム水溶液を 0.4 ml 加えた。室温で 4 時間攪拌し、希塩酸で酸性にした
 後、THF で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、
 減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣を DMF から再結晶し、化合物(C-1)を 105
 mg 得た。

^1H NMR (DMSO-d_6 , δ ppm) 13.69 (br, 1H), 12.94 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.21 - 8.26 (m,
 3H), 8.19 (dd, 1H, $J = 8.6$ Hz, 1.7 Hz) 7.96 (dd, 1H, $J = 8.5$ Hz, 2.1 Hz), 7.94 (s, 1H),
 7.73 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz).

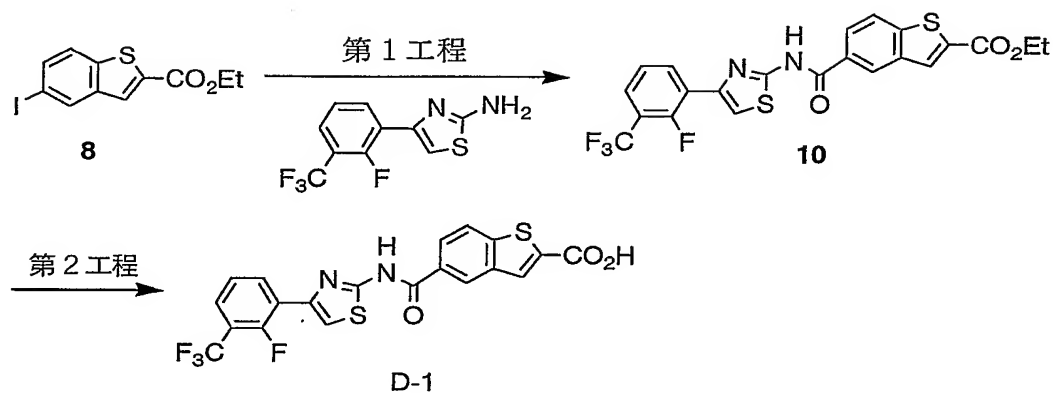
2-エトキシカルボニル-5-ヨードベンゾチオフェン(8)の代わりに種々の2環性複素環カルボン酸エステルハロゲン化物を用いることにより、化合物(C-2)～化合物(C-8)を実施例3に記載の方法と同様の方法で合成した。物理恒数を表10に示した。

表 1 0



化合物 No.	A	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d-6)
C-2		12.95 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.23 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 8.21 (s, 1H), 8.12 - 8.19 (m, 2H), 7.97 (dd, 1H, $J = 8.2$ Hz, 1.8 Hz), 7.96 (s, 1H), 7.74 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz)
C-3		12.88 (bs, 1H), 8.62 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 8.23 (dd, 1H, $J = 7.5$ Hz, 1.8 Hz), 8.22 (s, 1H), 7.95 (dd, 1H, $J = 8.7$ Hz, 2.4 Hz), 7.86 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.92 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.72 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz)
C-4		12.92 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.95 (s, 1H), 7.92 (bs, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.71 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz)
C-5		12.87 (bs, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.23 (dd, 1H, $J = 9.0$ Hz, 1.8 Hz), 8.23 (s, 1H), 7.95 (dd, 1H, $J = 8.4$ Hz, 1.8 Hz), 7.92 (s, 1H), 7.81 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.72 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 2.62 (s, 3H)
C-6		12.88 (bs, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.21 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 8.05 (dd, 1H, $J = 8.4$, 1.5 Hz), 7.95 (dd, 1H, $J = 8.4$, 2.1 Hz), 7.93 (s, 1H), 7.86 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.72 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.63 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz), 7.47 (s, 1H), 6.54 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz)
C-7		12.83 (s, 1H), 8.54 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz), 8.22 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 8.17 (dd, 1H, $J = 8.7$, 1.8 Hz), 7.95 (dd, 1H, $J = 8.4$, 2.1 Hz), 7.92 (s, 1H), 7.79 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.73 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.62 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz), 7.52 (s, 1H), 6.49 (d, 1H, $J = 16.2$ Hz)
C-8		12.64 (bs, 1H), 12.23 (brs, 1H), 8.21 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 7.94 (dd, 1H, $J = 8.1$, 1.8 Hz), 7.90 (s, 1H), 7.72 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.63 (dd, 1H, $J = 7.5$, 1.2 Hz), 7.46 (s, 1H), 7.36 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 4.89 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 2.95 (dd, 1H, $J = 16.2$, 7.2 Hz), 2.41 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 1.95 (m, 2H)

実施例 4 化合物 (D-1) の調製

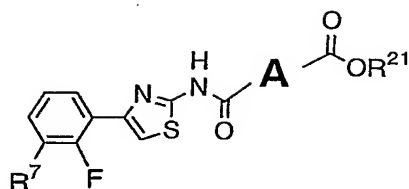


化合物(6)の代わりに 2-アミノ-4-(2'-フルオロ-3'-トリフルオロメチルフェニル)チアゾールを用いることにより、化合物(D-1)を実施例 3 に記載の方法と同様の方法で合成した。

^1H NMR (DMSO-d₆, δ ppm) 13.76 (br, 1H), 13.02 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.41 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 8.22 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 8.15 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 7.80 (d, 1H, $J = 2.7$ Hz), 7.80 (m, 1H), 7.56 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz).

2-エトキシカルボニル-5-ヨードベンゾチオフェン(8)の代わりに種々の 2 環性カルボン酸エステルハロゲン化物を用いることにより、化合物(D-2)~化合物(D-15)を実施例 4 に記載の方法と同様の方法で合成した。物理恒数を表 1 1、1 2 に示した。

表 1 1

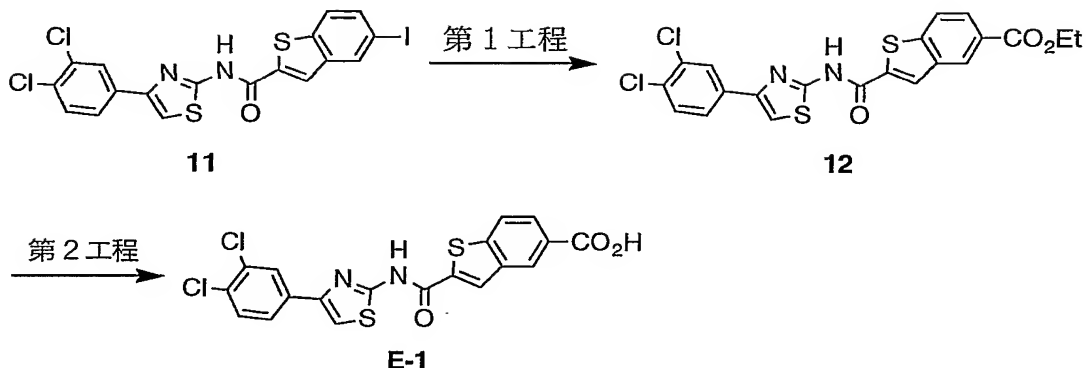


化合物 No.	A	R ⁷	R ²¹	¹ H-NMR (DMSO d-6)
D-2		CF ₃	H	13.31 (bs, 1H), 13.13 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.20 - 8.46 (m, 5H), 7.69 - 7.92 (m, 2H), 7.57 (t, 1H, J = 7.9 Hz)
D-3		CF ₃	H	12.78 (s, 1H), 12.42 (bs, 1H), 8.40 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 8.00 (s, 1H), 7.94 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.79 (m, 1H), 7.76 (d, 1H, J = 2.7 Hz), 7.55 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 7.39 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 3.10 - 3.40 (m, 5H)
D-4		CF ₃	Et	10.01(bs, 1H), 8.23(t, 1H, J = 7.5 Hz), 8.06(s, 1H), 7.90(d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.74(s, 1H), 7.62(d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.56(d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.51(d, 1H, J = 7.3 Hz), 7.29(d, 1H, J = 7.6 Hz), 4.34(q, 2H, J = 7.0 Hz), 3.77(s, 2H), 1.39(t, 3H, J = 7.0 Hz)
D-5		CF ₃	H	12.91(s, 1H), 12.73(bs, 1H), 8.28-8.46(m, 2H), 8.13(t, 1H, J = 7.3 Hz), 7.66-7.88(m, 4H), 7.56(t, 1H, J = 7.9 Hz), 3.77(s, 2H)
D-6		CF ₃	Et	13.14(s, 1/7H), 12.96(s, 6/7H), 10.96(s, 1H), 8.40(t, 1H, J = 7.0 Hz), 8.34(s, 1/7H), 8.28(s, 6/7H), 8.18(d, 6/7H, J = 7.9 Hz), 8.12(d, 1/7H, J = 7.9 Hz), 7.74-7.86(m, 3H), 7.56(t, 1H, J = 7.6 Hz), 4.26(q, 12/7H, J = 7.0 Hz), 4.16(q, 2/7H, J = 7.0 Hz), 3.63(s, 12/7H), 3.40(s, 2/7H), 1.30(t, 18/7H, J = 7.0 Hz), 1.22(t, 3/7H, J = 7.0 Hz) (6:1 tautomer mixture)
D-7		CF ₃	H	12.86(s, 1H), 12.67(bs, 1H), 8.40(t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.96-8.05(m, 2H), 7.79(t, 1H, J = 6.7 Hz), 7.77(d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.48-7.60(m, 3H), 2.93(t, 2H, J = 8.2 Hz), 2.55(t, 2H, J = 8.2 Hz)
D-8		CF ₃	Me	13.14(bs, 1H), 8.85(s, 1H), 8.40(t, 1H, J = 6.7 Hz), 8.13(s, 1H), 8.08(s, 2H), 7.75-7.84(m, 2H), 7.56(t, 1H, J = 7.6 Hz), 3.86(s, 3H)
D-9		CF ₃	H	12.99(bs, 1H), 12.59(s, 1H), 8.39(t, 1H, J = 7.0 Hz), 7.70-7.88(m, 5H), 7.55(t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.42(d, 1H, J = 7.6 Hz), 2.94(t, 2H, J = 8.2 Hz), 2.67(t, 2H, J = 8.2 Hz)

表 1 2

化合物 No.	A	R ⁷	R ²¹	¹ H-NMR (DMSO d-6)
D-10			H	12.79(bs, 2H), 7.96-8.08(m, 3H), 7.60(d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.55(s, 1H), 7.50(d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.26-7.38(m, 2H), 4.32(d, 1H, J = 7.0 Hz), 3.15(s, 3H), 2.92(t, 2H, J = 8.2 Hz), 2.55(t, 2H, J = 8.2 Hz), 1.00-1.99(m, 11H)
D-11		^t BuCH ₂ - CH ₂ -	H	12.78(s, 1H), 12.69(bs, 1H), 7.90-8.04(m, 3H), 7.60(d, 1H, J = 2.7 Hz), 7.55(s, 1H), 7.50(d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.26(m, 1H), 7.22(t, 1H, J = 7.5 Hz), 2.92(t, 2H, J = 8.2 Hz), 2.60-2.68(m, 2H), 2.55(t, 2H, J = 8.2 Hz), 1.43-1.52(m, 2H), 0.98(s, 9H)
D-12		n-Pentyl	H	12.80(bs, 2H), 7.90-8.04(m, 3H), 7.58(d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.51(s, 1H), 7.48(d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.19-7.31(m, 2H), 2.91(t, 2H, J = 8.2 Hz), 2.68(t, 2H, J = 8.2 Hz), 2.54(t, 2H, J = 8.2 Hz), 1.58-1.64(m, 2H), 1.28-1.40(m, 4H), 0.88(t, 3H, J = 6.7 Hz)
D-13		iso-Pentyl	H	12.80(bs, 2H), 7.90-8.06(m, 3H), 7.56(s, 1H), 7.47-7.56(m, 2H), 7.18-7.34(m, 2H), 2.92(t, 2H, J = 8.2 Hz), 2.67(t, 2H, J = 7.2 Hz), 2.55(t, 2H, J = 8.2 Hz), 1.49-1.68(m, 3H), 1.19-1.35(m, 2H), 0.87(d, 6H, J = 6.7 Hz)
D-14		cyclo-hexyl	H	12.77(s, 1H), 12.68(bs, 1H), 7.90-8.04(m, 3H), 7.59(d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.55(s, 1H), 7.50(d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.20-7.36(m, 2H), 2.82-2.99(m, 3H), 2.55(t, 2H, J = 8.5 Hz), 1.20-1.90(m, 10H)
D-15		n-Heptyl	H	12.77(bs, 2H), 7.90-8.04(m, 3H), 7.59(d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.55(s, 1H), 7.51(d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.18-7.30(m, 2H), 2.92(t, 2H, J = 8.2 Hz), 2.68(t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.55(t, 2H, J = 8.2 Hz), 1.50-1.70(m, 2H), 1.20-1.40(m, 8H), 0.86(t, 3H, J = 6.3 Hz)

実施例 5 化合物 (E-1) の調製



(第 1 工程)

化合物(11)169 mg、トリエチルアミン 96 mg、およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド 11 mg を DMF (3ml)とエタノール(0.5 ml)に溶解し、一酸化炭素雰囲気下に 90℃で 4 時間加熱攪拌した。反応液に硫酸水素カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製をおこない、化合物(12)を 63 mg を得た。

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm) 10.00 (bs, 1H), 8.61 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.16 (dd, 1H, J = 8.5 Hz, 1.5 Hz), 8.06 (s, 1H), 7.96 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.92 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.63 (dd, 1H, J = 8.5 Hz, 2.1 Hz), 7.45 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.25 (s, 1H), 4.46 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 1.46 (t, 3H, J = 7.1 Hz).

(第 2 工程)

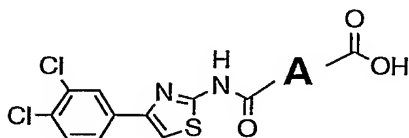
化合物(12) 40 mg をメタノール(1 ml)とテトラヒドロフラン(1 ml)に溶解し、5mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を 0.2 ml 加えた。室温で 2 時間攪拌し、希塩酸で酸性にした後、THF と酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣を DMF から再結晶し E-1 を 35 mg 得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm) 13.31 (br, 1H), 13.22 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 8.23 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 8.23 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 8.04 (dd, 1H, J = 8.5 Hz, 1.5 Hz), 7.97 (s, 1H), 7.96 (dd, 1H, J = 8.5 Hz, 2.1 Hz), 7.74 (d, 1H, J = 8.5 Hz).

化合物(11)の代わりに種々の 2 環性複素環ハロゲン化物を用いることにより、化合物(E-2)および化合物(E-3)を実施例 5 に記載の方法と同様の方法で合成した。物理恒数を表 1 3 に示した。

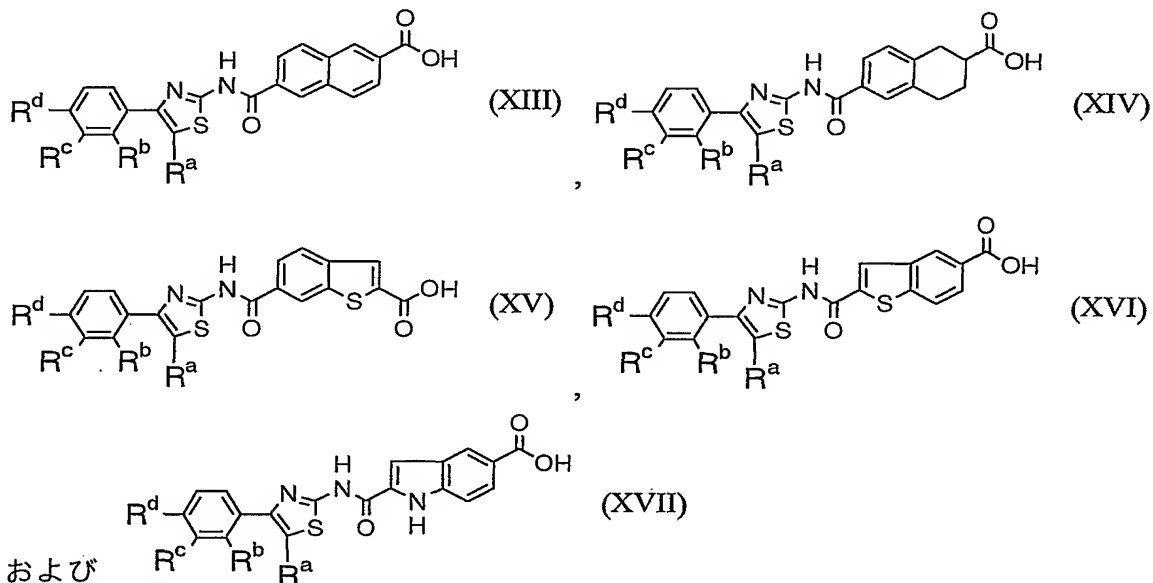
表 1 3

5



化合物 No.	A	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d-6)
E -2		13.29 (bs, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.23 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 8.12 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 8.01 (dd, 1H, J = 8.2 Hz, 1.8 Hz), 7.99 (dd, 1H, J = 8.2, 1.8 Hz), 7.96 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.74 (d, 1H, J = 8.2Hz)
E -3		13.15 (bs, 1H), 12.89 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 8.14 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.96 (s, 1H), 7.95 (dd, 1H, J = 8.1 Hz, 1.8 Hz), 7.75 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.73 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 2.67 (s, 3H)

上記の方法と同様の反応を行うことにより、一般式 (X I I I) ~ (X V I I) において各置換基が以下に示す組み合わせである化合物を合成することができる。



- (式中、 R^a は水素原子、フッ素原子、またはメチル； R^b は水素原子、フッ素原子、または塩素原子； R^c は水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル、エチル、
 5 n -プロピル、シクロプロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 n -ペンチル、シクロペンチル、 n -ヘキシル、シクロヘキシル、ヒドロキシ、メチルオキシ、エチルオキシ、 n -プロピルオキシ、フェニルオキシ、ベンジルオキシ、フェニルエチルオキシ、トリフルオロメチル、トリフルオ
 10 ロメチルオキシ、フェニル、4-フルオロフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-ジメチルアミノフェニル、4-ヒドロキシフェニル、3, 4-ジフルオロフェニル、4-カルボキシフェニル、ベンジル、4-フルオロベンジル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-チエニル、3-チエニル、ピ
 15 ラゾール-2-イル、ピラゾール-3-イル、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、ピリミジン-5-イル、3-カルボキシプロピル、4-カルボキシブチル、4-ジメチルアミノカルボニルブチル、5-ジメチルアミノカルボニルペンチル、メチルオキシメチル、エチルオキシメチル、エチルオキシエチル、メチルオキシエチルオキシエチル、メチルオキシエチル、ヒドロキシメチル、ヒ

ドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル、ヒドロキシペンチル、ジメチルアミノ、ピペリジン-4-イル-メチル、またはシクロヘキシルメチル；
R^dは水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル、またはトリフルオロメチル)

- 5 (R^a, R^b, R^c, R^d) = (H, H, H, H), (H, H, H, Cl), (H, H, H, F), (H, H, H, CF₃), (H, H, H, Br), (H, H, H, Me), (H, H, F, H), (H, H, F, Cl), (H, H, F, F), (H, H, F, CF₃), (H, H, F, Br), (H, H, F, Me), (H, H, Cl, H), (H, H, Cl, Cl), (H, H, Cl, F), (H, H, Cl, CF₃), (H, H, Cl, Br), (H, H, Cl, Me), (H, H, Me, H), (H, H, Me, Cl), (H, H, Me, F), (H, H, Me, CF₃), (H, H, Me, Br), (H, H, Me, Me), (H, H, Et, H), (H, H, Et, Cl), (H, H, Et, F), (H, H, Et, CF₃), (H, H, Et, Br), (H, H, Et, Me), (H, H, n-Pr, H), (H, H, n-Pr, Cl), (H, H, n-Pr, F), (H, H, n-Pr, CF₃), (H, H, n-Pr, Br), (H, H, n-Pr, Me), (H, H, c-Pr, H), (H, H, c-Pr, Cl), (H, H, c-Pr, F), (H, H, c-Pr, CF₃), (H, H, c-Pr, Br), (H, H, c-Pr, Me), (H, H, i-Pr, H), (H, H, i-Pr, Cl), (H, H, i-Pr, F), (H, H, i-Pr, CF₃), (H, H, i-Pr, Br), (H, H, i-Pr, Me), (H, H, n-Bu, H), (H, H, n-Bu, Cl), (H, H, n-Bu, F), (H, H, n-Bu, CF₃), (H, H, n-Bu, Br), (H, H, n-Bu, Me), (H, H, i-Bu, H), (H, H, i-Bu, Cl), (H, H, i-Bu, F), (H, H, i-Bu, CF₃), (H, H, i-Bu, Br), (H, H, i-Bu, Me), (H, H, sec-Bu, H), (H, H, sec-Bu, Cl), (H, H, sec-Bu, F), (H, H, sec-Bu, CF₃), (H, H, sec-Bu, Br), (H, H, sec-Bu, Me), (H, H, n-Pen, H), (H, H, n-Pen, Cl), (H, H, n-Pen, F), (H, H, n-Pen, CF₃), (H, H, n-Pen, Br), (H, H, n-Pen, Me), (H, H, c-Pen, H), (H, H, c-Pen, Cl), (H, H, c-Pen, F), (H, H, c-Pen, CF₃), (H, H, c-Pen, Br), (H, H, c-Pen, Me), (H, H, n-Hex, H), (H, H, n-Hex, Cl), (H, H, n-Hex, F), (H, H, n-Hex, CF₃), (H, H, n-Hex, Br), (H, H, n-Hex, Me), (H, H, c-Hex, H), (H, H, c-Hex, Cl), (H, H, c-Hex, F), (H, H, c-Hex, CF₃), (H, H, c-Hex, Br), (H, H, c-Hex, Me), (H, H, OH, H), (H, H, OH, Cl), (H, H, OH, F), (H, H, OH, CF₃), (H, H, OH, Br), (H, H, OH, Me), (H, H, MeO, H), (H, H, MeO, Cl), (H, H, MeO, F), (H, H, MeO, CF₃), (H, H, MeO, Br), (H, H, MeO, Me), (H, H, EtO, H), (H, H, EtO, Cl), (H, H, EtO, F), (H, H, EtO, CF₃), (H, H, EtO, Br), (H, H, EtO, Me), (H, H, n-PrO, H), (H, H, n-PrO, Cl), (H, H, n-PrO, F), (H, H, n-PrO, CF₃), (H, H, n-PrO, Br), (H, H, n-PrO, Me), (H, H, PhO, H), (H, H, PhO, Cl), (H,
- 10
- 15
- 20
- 25

H, PhO, F), (H, H, PhO, CF₃), (H, H, PhO, Br), (H, H, PhO, Me), (H, H, BnO, H), (H, H,
 BnO, Cl), (H, H, BnO, F), (H, H, BnO, CF₃), (H, H, BnO, Br), (H, H, BnO, Me), (H, H,
 PhCH₂CH₂O, H), (H, H, PhCH₂CH₂O, Cl), (H, H, PhCH₂CH₂O, F), (H, H, PhCH₂CH₂O,
 CF₃), (H, H, PhCH₂CH₂O, Br), (H, H, PhCH₂CH₂O, Me), (H, H, CF₃, H), (H, H, CF₃, Cl),
 5 (H, H, CF₃, F), (H, H, CF₃, CF₃), (H, H, CF₃, Br), (H, H, CF₃, Me), (H, H, CF₃O, H), (H,
 H, CF₃O, Cl), (H, H, CF₃O, F), (H, H, CF₃O, CF₃), (H, H, CF₃O, Br), (H, H, CF₃O, Me),
 (H, H, Ph, H), (H, H, Ph, Cl), (H, H, Ph, F), (H, H, Ph, CF₃), (H, H, Ph, Br), (H, H, Ph,
 Me), (H, H, 4-F-Ph, H), (H, H, 4-F-Ph, Cl), (H, H, 4-F-Ph, F), (H, H, 4-F-Ph, CF₃), (H,
 H, 4-F-Ph, Br), (H, H, 4-F-Ph, Me), (H, H, 4-CF₃-Ph, H), (H, H, 4-CF₃-Ph, Cl), (H, H,
 10 4-CF₃-Ph, F), (H, H, 4-CF₃-Ph, CF₃), (H, H, 4-CF₃-Ph, Br), (H, H, 4-CF₃-Ph, Me), (H, H,
 4-(Me)₂N-Ph, H), (H, H, 4-(Me)₂N-Ph, Cl), (H, H, 4-(Me)₂N-Ph, F), (H, H, 4-(Me)₂N-
 Ph, CF₃), (H, H, 4-(Me)₂N-Ph, Br), (H, H, 4-(Me)₂N-Ph, Me), (H, H, 4-OH-Ph, H), (H,
 H, 4-OH-Ph, Cl), (H, H, 4-OH-Ph, F), (H, H, 4-OH-Ph, CF₃), (H, H, 4-OH-Ph, Br), (H,
 H, 4-OH-Ph, Me), (H, H, 3,4-di-F-Ph, H), (H, H, 3,4-di-F-Ph, Cl), (H, H, 3,4-di-F-Ph,
 15 F), (H, H, 3,4-di-F-Ph, CF₃), (H, H, 3,4-di-F-Ph, Br), (H, H, 3,4-di-F-Ph, Me), (H, H,
 4-COOH-Ph, H), (H, H, 4-COOH-Ph, Cl), (H, H, 4-COOH-Ph, F), (H, H, 4-COOH-Ph,
 CF₃), (H, H, 4-COOH-Ph, Br), (H, H, 4-COOH-Ph, Me), (H, H, Bn, H), (H, H, Bn, Cl),
 (H, H, Bn, F), (H, H, Bn, CF₃), (H, H, Bn, Br), (H, H, Bn, Me), (H, H, 4-F-Bn, H), (H, H,
 4-F-Bn, Cl), (H, H, 4-F-Bn, F), (H, H, 4-F-Bn, CF₃), (H, H, 4-F-Bn, Br), (H, H, 4-F-Bn,
 20 Me), (H, H, 2-Py, H), (H, H, 2-Py, Cl), (H, H, 2-Py, F), (H, H, 2-Py, CF₃), (H, H, 2-Py,
 Br), (H, H, 2-Py, Me), (H, H, 3-Py, H), (H, H, 3-Py, Cl), (H, H, 3-Py, F), (H, H, 3-Py,
 CF₃), (H, H, 3-Py, Br), (H, H, 3-Py, Me), (H, H, 4-Py, H), (H, H, 4-Py, Cl), (H, H, 4-Py,
 F), (H, H, 4-Py, CF₃), (H, H, 4-Py, Br), (H, H, 4-Py, Me), (H, H, 2-Th, H), (H, H, 2-Th,
 Cl), (H, H, 2-Th, F), (H, H, 2-Th, CF₃), (H, H, 2-Th, Br), (H, H, 2-Th, Me), (H, H, 3-Th,
 25 H), (H, H, 3-Th, Cl), (H, H, 3-Th, F), (H, H, 3-Th, CF₃), (H, H, 3-Th, Br), (H, H, 3-Th,
 Me), (H, H, Pyrazol-2-yl, H), (H, H, Pyrazol-2-yl, Cl), (H, H, Pyrazol-2-yl, F), (H, H,
 Pyrazol-2-yl, CF₃), (H, H, Pyrazol-2-yl, Br), (H, H, Pyrazol-2-yl, Me), (H, H, Pyrazol-

- 3-yl, H), (H, H, Pyrazol-3-yl, Cl), (H, H, Pyrazol-3-yl, F), (H, H, Pyrazol-3-yl, CF₃), (H, H, Pyrazol-3-yl, Br), (H, H, Pyrazol-3-yl, Me), (H, H, pyrimidin-2-yl, H), (H, H, pyrimidin-2-yl, Cl), (H, H, pyrimidin-2-yl, F), (H, H, pyrimidin-2-yl, CF₃), (H, H, pyrimidin-2-yl, Br), (H, H, pyrimidin-2-yl, Me), (H, H, pyrimidin-4-yl, H), (H, H, pyrimidin-4-yl, Cl), (H, H, pyrimidin-4-yl, F), (H, H, pyrimidin-4-yl, CF₃), (H, H, pyrimidin-4-yl, Br), (H, H, pyrimidin-4-yl, Me), (H, H, pyrimidin-5-yl, H), (H, H, pyrimidin-5-yl, Cl), (H, H, pyrimidin-5-yl, F), (H, H, pyrimidin-5-yl, CF₃), (H, H, pyrimidin-5-yl, Br), (H, H, pyrimidin-5-yl, Me), (H, H, HOOCCH₂CH₂CH₂, H), (H, H, HOOCCH₂CH₂CH₂, Cl), (H, H, HOOCCH₂CH₂CH₂, F), (H, H, HOOCCH₂CH₂CH₂, CF₃), (H, H, HOOCCH₂CH₂CH₂, Br), (H, H, HOOCCH₂CH₂CH₂, Me), (H, H, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, H), (H, H, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, Cl), (H, H, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, F), (H, H, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, CF₃), (H, H, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, Br), (H, H, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, Me), (H, H, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂, H), (H, H, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂, Cl), (H, H, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂, F), (H, H, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂, CF₃), (H, H, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂, Br), (H, H, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂, Me), (H, H, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, H), (H, H, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Cl), (H, H, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, F), (H, H, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, CF₃), (H, H, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Br), (H, H, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Me), (H, H, MeOCH₂, H), (H, H, MeOCH₂, Cl), (H, H, MeOCH₂, F), (H, H, MeOCH₂, CF₃), (H, H, MeOCH₂, Br), (H, H, MeOCH₂, Me), (H, H, EtOCH₂, H), (H, H, EtOCH₂, Cl), (H, H, EtOCH₂, F), (H, H, EtOCH₂, CF₃), (H, H, EtOCH₂, Br), (H, H, EtOCH₂, Me), (H, H, EtOCH₂CH₂, H), (H, H, EtOCH₂CH₂, Cl), (H, H, EtOCH₂CH₂, F), (H, H, EtOCH₂CH₂, CF₃), (H, H, EtOCH₂CH₂, Br), (H, H, EtOCH₂CH₂, Me), (H, H, MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, H), (H, H, MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Cl), (H, H, MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, F), (H, H, MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, CF₃), (H, H, MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Br), (H, H, MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Me), (H, H, MeOCH₂CH₂, H), (H, H, MeOCH₂CH₂, Cl), (H, H,

- MeOCH₂CH₂, F), (H, H, MeOCH₂CH₂, CF₃), (H, H, MeOCH₂CH₂, Br), (H, H, MeOCH₂CH₂, Me), (H, H, HOCH₂, H), (H, H, HOCH₂, Cl), (H, H, HOCH₂, F), (H, H, HOCH₂, CF₃), (H, H, HOCH₂, Br), (H, H, HOCH₂, Me), (H, H, HOCH₂CH₂, H), (H, H, HOCH₂CH₂, Cl), (H, H, HOCH₂CH₂, F), (H, H, HOCH₂CH₂, CF₃), (H, H, HOCH₂CH₂, Br), (H, H, HOCH₂CH₂, Me), (H, H, HOCH₂CH₂CH₂, H), (H, H, HOCH₂CH₂CH₂, Cl), (H, H, HOCH₂CH₂CH₂, F), (H, H, HOCH₂CH₂CH₂, CF₃), (H, H, HOCH₂CH₂CH₂, Br), (H, H, HOCH₂CH₂CH₂, Me), (H, H, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, H), (H, H, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, Cl), (H, H, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, F), (H, H, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, CF₃), (H, H, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, Br), (H, H, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, Me), (H, H, HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, H), (H, H, HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Cl), (H, H, HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, F), (H, H, HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, CF₃), (H, H, HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Br), (H, H, HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Me), (H, H, (Me)₂N, H), (H, H, (Me)₂N, Cl), (H, H, (Me)₂N, F), (H, H, (Me)₂N, CF₃), (H, H, (Me)₂N, Br), (H, H, (Me)₂N, Me), (H, H, piperidin-4-yl-methyl, H), (H, H, piperidin-4-yl-methyl, Cl), (H, H, piperidin-4-yl-methyl, F), (H, H, piperidin-4-yl-methyl, CF₃), (H, H, piperidin-4-yl-methyl, Br), (H, H, piperidin-4-yl-methyl, Me), (H, H, cyclohexylmethyl, H), (H, H, cyclohexylmethyl, Cl), (H, H, cyclohexylmethyl, F), (H, H, cyclohexylmethyl, CF₃), (H, H, cyclohexylmethyl, Br), (H, H, cyclohexylmethyl, Me), (H, F, H, H), (H, F, H, Cl), (H, F, H, F), (H, F, H, CF₃), (H, F, H, Br), (H, F, H, Me), (H, F, F, H), (H, F, F, Cl), (H, F, F, F), (H, F, F, CF₃), (H, F, F, Br), (H, F, F, Me), (H, F, Cl, H), (H, F, Cl, Cl), (H, F, Cl, F), (H, F, Cl, CF₃), (H, F, Cl, Br), (H, F, Cl, Me), (H, F, Me, H), (H, F, Me, Cl), (H, F, Me, F), (H, F, Me, CF₃), (H, F, Me, Br), (H, F, Me, Me), (H, F, Et, H), (H, F, Et, Cl), (H, F, Et, F), (H, F, Et, CF₃), (H, F, Et, Br), (H, F, Et, Me), (H, F, n-Pr, H), (H, F, n-Pr, Cl), (H, F, n-Pr, F), (H, F, n-Pr, CF₃), (H, F, n-Pr, Br), (H, F, n-Pr, Me), (H, F, c-Pr, H), (H,

F, c-Pr, Cl), (H, F, c-Pr, F), (H, F, c-Pr, CF₃), (H, F, c-Pr, Br), (H, F, c-Pr, Me), (H, F, i-Pr, H), (H, F, i-Pr, Cl), (H, F, i-Pr, F), (H, F, i-Pr, CF₃), (H, F, i-Pr, Br), (H, F, i-Pr, Me), (H, F, n-Bu, H), (H, F, n-Bu, Cl), (H, F, n-Bu, F), (H, F, n-Bu, CF₃), (H, F, n-Bu, Br), (H, F, n-Bu, Me), (H, F, i-Bu, H), (H, F, i-Bu, Cl), (H, F, i-Bu, F), (H, F, i-Bu, CF₃), (H, F, i-Bu, Br), (H, F, i-Bu, Me), (H, F, sec-Bu, H), (H, F, sec-Bu, Cl), (H, F, sec-Bu, F), (H, F, sec-Bu, CF₃), (H, F, sec-Bu, Br), (H, F, sec-Bu, Me), (H, F, n-Pen, H), (H, F, n-Pen, Cl), (H, F, n-Pen, F), (H, F, n-Pen, CF₃), (H, F, n-Pen, Br), (H, F, n-Pen, Me), (H, F, c-Pen, H), (H, F, c-Pen, Cl), (H, F, c-Pen, F), (H, F, c-Pen, CF₃), (H, F, c-Pen, Br), (H, F, c-Pen, Me), (H, F, n-Hex, H), (H, F, n-Hex, Cl), (H, F, n-Hex, F), (H, F, n-Hex, CF₃), (H, F, n-Hex, Br), (H, F, n-Hex, Me), (H, F, c-Hex, H), (H, F, c-Hex, Cl), (H, F, c-Hex, F), (H, F, c-Hex, CF₃), (H, F, c-Hex, Br), (H, F, c-Hex, Me), (H, F, OH, H), (H, F, OH, Cl), (H, F, OH, F), (H, F, OH, CF₃), (H, F, OH, Br), (H, F, OH, Me), (H, F, MeO, H), (H, F, MeO, Cl), (H, F, MeO, F), (H, F, MeO, CF₃), (H, F, MeO, Br), (H, F, MeO, Me), (H, F, EtO, H), (H, F, EtO, Cl), (H, F, EtO, F), (H, F, EtO, CF₃), (H, F, EtO, Br), (H, F, EtO, Me), (H, F, n-PrO, H), (H, F, n-PrO, Cl), (H, F, n-PrO, F), (H, F, n-PrO, CF₃), (H, F, n-PrO, Br), (H, F, n-PrO, Me), (H, F, PhO, H), (H, F, PhO, Cl), (H, F, PhO, F), (H, F, PhO, CF₃), (H, F, PhO, Br), (H, F, PhO, Me), (H, F, BnO, H), (H, F, BnO, Cl), (H, F, BnO, F), (H, F, BnO, CF₃), (H, F, BnO, Br), (H, F, BnO, Me), (H, F, PhCH₂CH₂O, H), (H, F, PhCH₂CH₂O, Cl), (H, F, PhCH₂CH₂O, F), (H, F, PhCH₂CH₂O, CF₃), (H, F, PhCH₂CH₂O, Br), (H, F, PhCH₂CH₂O, Me), (H, F, CF₃, H), (H, F, CF₃, Cl), (H, F, CF₃, F), (H, F, CF₃, CF₃), (H, F, CF₃, Br), (H, F, CF₃, Me), (H, F, CF₃O, H), (H, F, CF₃O, Cl), (H, F, CF₃O, F), (H, F, CF₃O, CF₃), (H, F, CF₃O, Br), (H, F, CF₃O, Me), (H, F, Ph, H), (H, F, Ph, Cl), (H, F, Ph, F), (H, F, Ph, CF₃), (H, F, Ph, Br), (H, F, Ph, Me), (H, F, 4-F-Ph, H), (H, F, 4-F-Ph, Cl), (H, F, 4-F-Ph, F), (H, F, 4-F-Ph, CF₃), (H, F, 4-F-Ph, Br), (H, F, 4-F-Ph, Me), (H, F, 4-CF₃-Ph, H), (H, F, 4-CF₃-Ph, Cl), (H, F, 4-CF₃-Ph, F), (H, F, 4-CF₃-Ph, CF₃), (H, F, 4-CF₃-Ph, Br), (H, F, 4-CF₃-Ph, Me), (H, F, 4-(Me)₂N-Ph, H), (H, F, 4-(Me)₂N-Ph, Cl), (H, F, 4-(Me)₂N-Ph, F), (H, F, 4-(Me)₂N-Ph, CF₃), (H, F, 4-

(Me)₂N-Ph, Br), (H, F, 4-(Me)₂N-Ph, Me), (H, F, 4-OH-Ph, H), (H, F, 4-OH-Ph, Cl), (H, F, 4-OH-Ph, F), (H, F, 4-OH-Ph, CF₃), (H, F, 4-OH-Ph, Br), (H, F, 4-OH-Ph, Me), (H, F, 3,4-di-F-Ph, H), (H, F, 3,4-di-F-Ph, Cl), (H, F, 3,4-di-F-Ph, F), (H, F, 3,4-di-F-Ph, CF₃), (H, F, 3,4-di-F-Ph, Br), (H, F, 3,4-di-F-Ph, Me), (H, F, 4-COOH-Ph, H), (H, F, 4-COOH-Ph, Cl), (H, F, 4-COOH-Ph, F), (H, F, 4-COOH-Ph, CF₃), (H, F, 4-COOH-Ph, Br), (H, F, 4-COOH-Ph, Me), (H, F, Bn, H), (H, F, Bn, Cl), (H, F, Bn, F), (H, F, Bn, CF₃), (H, F, Bn, Br), (H, F, Bn, Me), (H, F, 4-F-Bn, H), (H, F, 4-F-Bn, Cl), (H, F, 4-F-Bn, F), (H, F, 4-F-Bn, CF₃), (H, F, 4-F-Bn, Br), (H, F, 4-F-Bn, Me), (H, F, 2-Py, H), (H, F, 2-Py, Cl), (H, F, 2-Py, F), (H, F, 2-Py, CF₃), (H, F, 2-Py, Br), (H, F, 2-Py, Me), (H, F, 3-Py, H), (H, F, 3-Py, Cl), (H, F, 3-Py, F), (H, F, 3-Py, CF₃), (H, F, 3-Py, Br), (H, F, 3-Py, Me), (H, F, 4-Py, H), (H, F, 4-Py, Cl), (H, F, 4-Py, F), (H, F, 4-Py, CF₃), (H, F, 4-Py, Br), (H, F, 4-Py, Me), (H, F, 2-Th, H), (H, F, 2-Th, Cl), (H, F, 2-Th, F), (H, F, 2-Th, CF₃), (H, F, 2-Th, Br), (H, F, 2-Th, Me), (H, F, 3-Th, H), (H, F, 3-Th, Cl), (H, F, 3-Th, F), (H, F, 3-Th, CF₃), (H, F, 3-Th, Br), (H, F, 3-Th, Me), (H, F, Pyrazol-2-yl, H), (H, F, Pyrazol-2-yl, Cl), (H, F, Pyrazol-2-yl, F), (H, F, Pyrazol-2-yl, CF₃), (H, F, Pyrazol-2-yl, Br), (H, F, Pyrazol-2-yl, Me), (H, F, Pyrazol-3-yl, H), (H, F, Pyrazol-3-yl, Cl), (H, F, Pyrazol-3-yl, F), (H, F, Pyrazol-3-yl, CF₃), (H, F, Pyrazol-3-yl, Br), (H, F, Pyrazol-3-yl, Me), (H, F, pyrimidin-2-yl, H), (H, F, pyrimidin-2-yl, Cl), (H, F, pyrimidin-2-yl, F), (H, F, pyrimidin-2-yl, CF₃), (H, F, pyrimidin-2-yl, Br), (H, F, pyrimidin-2-yl, Me), (H, F, pyrimidin-4-yl, H), (H, F, pyrimidin-4-yl, Cl), (H, F, pyrimidin-4-yl, F), (H, F, pyrimidin-4-yl, CF₃), (H, F, pyrimidin-4-yl, Br), (H, F, pyrimidin-4-yl, Me), (H, F, pyrimidin-5-yl, H), (H, F, pyrimidin-5-yl, Cl), (H, F, pyrimidin-5-yl, F), (H, F, pyrimidin-5-yl, CF₃), (H, F, pyrimidin-5-yl, Br), (H, F, pyrimidin-5-yl, Me), (H, F, HOOCCH₂CH₂CH₂, H), (H, F, HOOCCH₂CH₂CH₂, Cl), (H, F, HOOCCH₂CH₂CH₂, F), (H, F, HOOCCH₂CH₂CH₂, CF₃), (H, F, HOOCCH₂CH₂CH₂, Br), (H, F, HOOCCH₂CH₂CH₂, Me), (H, F, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, H), (H, F, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, Cl), (H, F, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, F), (H, F, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, CF₃), (H, F, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, Br), (H, F, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, Me), (H, F, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, H), (H, F, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Cl), (H, F, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, F), (H, F, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, CF₃), (H, F, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Br), (H, F, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Me), (H, F, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, H), (H, F, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Cl), (H, F, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, F), (H, F, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, CF₃), (H, F, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Br), (H, F, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Me), (H, F, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, H), (H, F, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Cl), (H, F, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, F), (H, F, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, CF₃), (H, F, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Br), (H, F, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Me), (H, F, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, H), (H, F, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Cl), (H, F, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, F), (H, F, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, CF₃), (H, F, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Br), (H, F, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Me), (H, F, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, H), (H, F, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Cl), (H, F, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, F), (H, F, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, CF₃), (H, F, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Br), (H, F, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Me), (H, F, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, H), (H, F, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Cl), (H, F, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, F), (H, F, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂

HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, CF₃), (H, F, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, Br), (H, F,
HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, Me), (H, F, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂, H), (H, F,
(Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂, Cl), (H, F, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂, F), (H, F,
(Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂, CF₃), (H, F, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂, Br), (H, F,
5 (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂, Me), (H, F, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, H), (H, F,
(Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Cl), (H, F, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, F), (H, F,
(Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, CF₃), (H, F, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Br), (H, F,
(Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Me), (H, F, MeOCH₂, H), (H, F, MeOCH₂, Cl), (H, F,
MeOCH₂, F), (H, F, MeOCH₂, CF₃), (H, F, MeOCH₂, Br), (H, F, MeOCH₂, Me), (H, F,
10 EtOCH₂, H), (H, F, EtOCH₂, Cl), (H, F, EtOCH₂, F), (H, F, EtOCH₂, CF₃), (H, F,
EtOCH₂, Br), (H, F, EtOCH₂, Me), (H, F, EtOCH₂CH₂, H), (H, F, EtOCH₂CH₂, Cl), (H,
F, EtOCH₂CH₂, F), (H, F, EtOCH₂CH₂, CF₃), (H, F, EtOCH₂CH₂, Br), (H, F,
EtOCH₂CH₂, Me), (H, F, MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, H), (H, F, MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Cl),
(H, F, MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, F), (H, F, MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, CF₃), (H, F,
15 MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Br), (H, F, MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Me), (H, F, MeOCH₂CH₂,
H), (H, F, MeOCH₂CH₂, Cl), (H, F, MeOCH₂CH₂, F), (H, F, MeOCH₂CH₂, CF₃), (H, F,
MeOCH₂CH₂, Br), (H, F, MeOCH₂CH₂, Me), (H, F, HOCH₂, H), (H, F, HOCH₂, Cl), (H,
F, HOCH₂, F), (H, F, HOCH₂, CF₃), (H, F, HOCH₂, Br), (H, F, HOCH₂, Me), (H, F,
HOCH₂CH₂, H), (H, F, HOCH₂CH₂, Cl), (H, F, HOCH₂CH₂, F), (H, F, HOCH₂CH₂, CF₃),
20 (H, F, HOCH₂CH₂, Br), (H, F, HOCH₂CH₂, Me), (H, F, HOCH₂CH₂CH₂, H), (H, F,
HOCH₂CH₂CH₂, Cl), (H, F, HOCH₂CH₂CH₂, F), (H, F, HOCH₂CH₂CH₂, CF₃), (H, F,
HOCH₂CH₂CH₂, Br), (H, F, HOCH₂CH₂CH₂, Me), (H, F, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, H), (H, F,
HOCH₂CH₂CH₂CH₂, Cl), (H, F, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, F), (H, F, HOCH₂CH₂CH₂CH₂,
CF₃), (H, F, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, Br), (H, F, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, Me), (H, F,
25 HOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, H), (H, F, HOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Cl), (H, F,
HOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, F), (H, F, HOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, CF₃), (H, F,
HOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Br), (H, F, HOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Me), (H, F,

HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, H), (H, F, HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Cl), (H, F,
 HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, F), (H, F, HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, CF₃), (H, F,
 HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Br), (H, F, HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Me), (H, F, (Me)₂N, H), (H, F,
 (Me)₂N, Cl), (H, F, (Me)₂N, F), (H, F, (Me)₂N, CF₃), (H, F, (Me)₂N, Br), (H, F, (Me)₂N,
 5 Me), (H, F, piperidin-4-yl-methyl, H), (H, F, piperidin-4-yl-methyl, Cl), (H, F,
 piperidin-4-yl-methyl, F), (H, F, piperidin-4-yl-methyl, CF₃), (H, F, piperidin-4-yl-
 methyl, Br), (H, F, piperidin-4-yl-methyl, Me), (H, F, cyclohexylmethyl, H), (H, F,
 cyclohexylmethyl, Cl), (H, F, cyclohexylmethyl, F), (H, F, cyclohexylmethyl, CF₃), (H,
 F, cyclohexylmethyl, Br), (H, F, cyclohexylmethyl, Me), (H, Cl, H, H), (H, Cl, H, Cl),
 10 (H, Cl, H, F), (H, Cl, H, CF₃), (H, Cl, H, Br), (H, Cl, H, Me), (H, Cl, F, H), (H, Cl, F,
 Cl), (H, Cl, F, F), (H, Cl, F, CF₃), (H, Cl, F, Br), (H, Cl, F, Me), (H, Cl, Cl, H), (H, Cl,
 Cl, Cl), (H, Cl, Cl, F), (H, Cl, Cl, CF₃), (H, Cl, Cl, Br), (H, Cl, Cl, Me), (H, Cl, Me, H),
 (H, Cl, Me, Cl), (H, Cl, Me, F), (H, Cl, Me, CF₃), (H, Cl, Me, Br), (H, Cl, Me, Me), (H,
 Cl, Et, H), (H, Cl, Et, Cl), (H, Cl, Et, F), (H, Cl, Et, CF₃), (H, Cl, Et, Br), (H, Cl, Et,
 15 Me), (H, Cl, n-Pr, H), (H, Cl, n-Pr, Cl), (H, Cl, n-Pr, F), (H, Cl, n-Pr, CF₃), (H, Cl, n-
 Pr, Br), (H, Cl, n-Pr, Me), (H, Cl, c-Pr, H), (H, Cl, c-Pr, Cl), (H, Cl, c-Pr, F), (H, Cl,
 c-Pr, CF₃), (H, Cl, c-Pr, Br), (H, Cl, c-Pr, Me), (H, Cl, i-Pr, H), (H, Cl, i-Pr, Cl), (H, Cl,
 i-Pr, F), (H, Cl, i-Pr, CF₃), (H, Cl, i-Pr, Br), (H, Cl, i-Pr, Me), (H, Cl, n-Bu, H), (H, Cl,
 n-Bu, Cl), (H, Cl, n-Bu, F), (H, Cl, n-Bu, CF₃), (H, Cl, n-Bu, Br), (H, Cl, n-Bu, Me), (H,
 20 Cl, i-Bu, H), (H, Cl, i-Bu, Cl), (H, Cl, i-Bu, F), (H, Cl, i-Bu, CF₃), (H, Cl, i-Bu, Br), (H,
 Cl, i-Bu, Me), (H, Cl, sec-Bu, H), (H, Cl, sec-Bu, Cl), (H, Cl, sec-Bu, F), (H, Cl, sec-
 Bu, CF₃), (H, Cl, sec-Bu, Br), (H, Cl, sec-Bu, Me), (H, Cl, n-Pen, H), (H, Cl, n-Pen, Cl),
 (H, Cl, n-Pen, F), (H, Cl, n-Pen, CF₃), (H, Cl, n-Pen, Br), (H, Cl, n-Pen, Me), (H, Cl,
 c-Pen, H), (H, Cl, c-Pen, Cl), (H, Cl, c-Pen, F), (H, Cl, c-Pen, CF₃), (H, Cl, c-Pen, Br),
 25 (H, Cl, c-Pen, Me), (H, Cl, n-Hex, H), (H, Cl, n-Hex, Cl), (H, Cl, n-Hex, F), (H, Cl, n-
 Hex, CF₃), (H, Cl, n-Hex, Br), (H, Cl, n-Hex, Me), (H, Cl, c-Hex, H), (H, Cl, c-Hex, Cl),
 (H, Cl, c-Hex, F), (H, Cl, c-Hex, CF₃), (H, Cl, c-Hex, Br), (H, Cl, c-Hex, Me), (H, Cl,

OH, H), (H, Cl, OH, Cl), (H, Cl, OH, F), (H, Cl, OH, CF₃), (H, Cl, OH, Br), (H, Cl, OH, Me), (H, Cl, MeO, H), (H, Cl, MeO, Cl), (H, Cl, MeO, F), (H, Cl, MeO, CF₃), (H, Cl, MeO, Br), (H, Cl, MeO, Me), (H, Cl, EtO, H), (H, Cl, EtO, Cl), (H, Cl, EtO, F), (H, Cl, EtO, CF₃), (H, Cl, EtO, Br), (H, Cl, EtO, Me), (H, Cl, n-PrO, H), (H, Cl, n-PrO, Cl), (H, Cl, n-PrO, F), (H, Cl, n-PrO, CF₃), (H, Cl, n-PrO, Br), (H, Cl, n-PrO, Me), (H, Cl, PhO, H), (H, Cl, PhO, Cl), (H, Cl, PhO, F), (H, Cl, PhO, CF₃), (H, Cl, PhO, Br), (H, Cl, PhO, Me), (H, Cl, BnO, H), (H, Cl, BnO, Cl), (H, Cl, BnO, F), (H, Cl, BnO, CF₃), (H, Cl, BnO, Br), (H, Cl, BnO, Me), (H, Cl, PhCH₂CH₂O, H), (H, Cl, PhCH₂CH₂O, Cl), (H, Cl, PhCH₂CH₂O, F), (H, Cl, PhCH₂CH₂O, CF₃), (H, Cl, PhCH₂CH₂O, Br), (H, Cl, PhCH₂CH₂O, Me), (H, Cl, CF₃, H), (H, Cl, CF₃, Cl), (H, Cl, CF₃, F), (H, Cl, CF₃, CF₃), (H, Cl, CF₃, Br), (H, Cl, CF₃, Me), (H, Cl, CF₃O, H), (H, Cl, CF₃O, Cl), (H, Cl, CF₃O, F), (H, Cl, CF₃O, CF₃), (H, Cl, CF₃O, Br), (H, Cl, CF₃O, Me), (H, Cl, Ph, H), (H, Cl, Ph, Cl), (H, Cl, Ph, F), (H, Cl, Ph, CF₃), (H, Cl, Ph, Br), (H, Cl, Ph, Me), (H, Cl, 4-F-Ph, H), (H, Cl, 4-F-Ph, Cl), (H, Cl, 4-F-Ph, F), (H, Cl, 4-F-Ph, CF₃), (H, Cl, 4-F-Ph, Br), (H, Cl, 4-F-Ph, Me), (H, Cl, 4-CF₃-Ph, H), (H, Cl, 4-CF₃-Ph, Cl), (H, Cl, 4-CF₃-Ph, F), (H, Cl, 4-CF₃-Ph, CF₃), (H, Cl, 4-CF₃-Ph, Br), (H, Cl, 4-CF₃-Ph, Me), (H, Cl, 4-(Me)₂N-Ph, H), (H, Cl, 4-(Me)₂N-Ph, Cl), (H, Cl, 4-(Me)₂N-Ph, F), (H, Cl, 4-(Me)₂N-Ph, CF₃), (H, Cl, 4-(Me)₂N-Ph, Br), (H, Cl, 4-(Me)₂N-Ph, Me), (H, Cl, 4-OH-Ph, H), (H, Cl, 4-OH-Ph, Cl), (H, Cl, 4-OH-Ph, F), (H, Cl, 4-OH-Ph, CF₃), (H, Cl, 4-OH-Ph, Br), (H, Cl, 4-OH-Ph, Me), (H, Cl, 3,4-di-F-Ph, H), (H, Cl, 3,4-di-F-Ph, Cl), (H, Cl, 3,4-di-F-Ph, F), (H, Cl, 3,4-di-F-Ph, CF₃), (H, Cl, 3,4-di-F-Ph, Br), (H, Cl, 3,4-di-F-Ph, Me), (H, Cl, 4-COOH-Ph, H), (H, Cl, 4-COOH-Ph, Cl), (H, Cl, 4-COOH-Ph, F), (H, Cl, 4-COOH-Ph, CF₃), (H, Cl, 4-COOH-Ph, Br), (H, Cl, 4-COOH-Ph, Me), (H, Cl, Bn, H), (H, Cl, Bn, Cl), (H, Cl, Bn, F), (H, Cl, Bn, CF₃), (H, Cl, Bn, Br), (H, Cl, Bn, Me), (H, Cl, 4-F-Bn, H), (H, Cl, 4-F-Bn, Cl), (H, Cl, 4-F-Bn, F), (H, Cl, 4-F-Bn, CF₃), (H, Cl, 4-F-Bn, Br), (H, Cl, 4-F-Bn, Me), (H, Cl, 2-Py, H), (H, Cl, 2-Py, Cl), (H, Cl, 2-Py, F), (H, Cl, 2-Py, CF₃), (H, Cl, 2-Py, Br), (H, Cl, 2-Py, Me), (H, Cl, 3-Py, H), (H, Cl, 3-Py, Cl), (H, Cl,

3-Py, F), (H, Cl, 3-Py, CF₃), (H, Cl, 3-Py, Br), (H, Cl, 3-Py, Me), (H, Cl, 4-Py, H), (H,
 Cl, 4-Py, Cl), (H, Cl, 4-Py, F), (H, Cl, 4-Py, CF₃), (H, Cl, 4-Py, Br), (H, Cl, 4-Py, Me),
 (H, Cl, 2-Th, H), (H, Cl, 2-Th, Cl), (H, Cl, 2-Th, F), (H, Cl, 2-Th, CF₃), (H, Cl, 2-Th,
 Br), (H, Cl, 2-Th, Me), (H, Cl, 3-Th, H), (H, Cl, 3-Th, Cl), (H, Cl, 3-Th, F), (H, Cl, 3-
 5 Th, CF₃), (H, Cl, 3-Th, Br), (H, Cl, 3-Th, Me), (H, Cl, Pyrazol-2-yl, H), (H, Cl,
 Pyrazol-2-yl, Cl), (H, Cl, Pyrazol-2-yl, F), (H, Cl, Pyrazol-2-yl, CF₃), (H, Cl, Pyrazol-
 2-yl, Br), (H, Cl, Pyrazol-2-yl, Me), (H, Cl, Pyrazol-3-yl, H), (H, Cl, Pyrazol-3-yl, Cl),
 (H, Cl, Pyrazol-3-yl, F), (H, Cl, Pyrazol-3-yl, CF₃), (H, Cl, Pyrazol-3-yl, Br), (H, Cl,
 Pyrazol-3-yl, Me), (H, Cl, pyrimidin-2-yl, H), (H, Cl, pyrimidin-2-yl, Cl), (H, Cl,
 10 pyrimidin-2-yl, F), (H, Cl, pyrimidin-2-yl, CF₃), (H, Cl, pyrimidin-2-yl, Br), (H, Cl,
 pyrimidin-2-yl, Me), (H, Cl, pyrimidin-4-yl, H), (H, Cl, pyrimidin-4-yl, Cl), (H, Cl,
 pyrimidin-4-yl, F), (H, Cl, pyrimidin-4-yl, CF₃), (H, Cl, pyrimidin-4-yl, Br), (H, Cl,
 pyrimidin-4-yl, Me), (H, Cl, pyrimidin-5-yl, H), (H, Cl, pyrimidin-5-yl, Cl), (H, Cl,
 pyrimidin-5-yl, F), (H, Cl, pyrimidin-5-yl, CF₃), (H, Cl, pyrimidin-5-yl, Br), (H, Cl,
 15 pyrimidin-5-yl, Me), (H, Cl, HOOCCH₂CH₂CH₂, H), (H, Cl, HOOCCH₂CH₂CH₂, Cl), (H,
 Cl, HOOCCH₂CH₂CH₂, F), (H, Cl, HOOCCH₂CH₂CH₂, CF₃), (H, Cl, HOOCCH₂CH₂CH₂,
 Br), (H, Cl, HOOCCH₂CH₂CH₂, Me), (H, Cl, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, H), (H, Cl,
 HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, Cl), (H, Cl, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, F), (H, Cl,
 HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, CF₃), (H, Cl, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, Br), (H, Cl,
 20 HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, Me), (H, Cl, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂, H), (H, Cl,
 (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂, Cl), (H, Cl, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂, F), (H, Cl,
 (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂, CF₃), (H, Cl, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂, Br), (H, Cl,
 (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂, Me), (H, Cl, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, H), (H, Cl,
 (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Cl), (H, Cl, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, F), (H, Cl,
 25 (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, CF₃), (H, Cl, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Br), (H,
 Cl, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Me), (H, Cl, MeOCH₂, H), (H, Cl, MeOCH₂, Cl), (H,
 Cl, MeOCH₂, F), (H, Cl, MeOCH₂, CF₃), (H, Cl, MeOCH₂, Br), (H, Cl, MeOCH₂, Me),

- (H, Cl, EtOCH₂, H), (H, Cl, EtOCH₂, Cl), (H, Cl, EtOCH₂, F), (H, Cl, EtOCH₂, CF₃), (H, Cl, EtOCH₂, Br), (H, Cl, EtOCH₂, Me), (H, Cl, EtOCH₂CH₂, H), (H, Cl, EtOCH₂CH₂, Cl), (H, Cl, EtOCH₂CH₂, F), (H, Cl, EtOCH₂CH₂, CF₃), (H, Cl, EtOCH₂CH₂, Br), (H, Cl, EtOCH₂CH₂, Me), (H, Cl, MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, H), (H, Cl, MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Cl), (H, Cl, MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, F), (H, Cl, MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, CF₃), (H, Cl, MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Br), (H, Cl, MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Me), (H, Cl, MeOCH₂CH₂, H), (H, Cl, MeOCH₂CH₂, Cl), (H, Cl, MeOCH₂CH₂, F), (H, Cl, MeOCH₂CH₂, CF₃), (H, Cl, MeOCH₂CH₂, Br), (H, Cl, MeOCH₂CH₂, Me), (H, Cl, HOCH₂, H), (H, Cl, HOCH₂, Cl), (H, Cl, HOCH₂, F), (H, Cl, HOCH₂, CF₃), (H, Cl, HOCH₂, Br), (H, Cl, HOCH₂, Me), (H, Cl, HOCH₂CH₂, H), (H, Cl, HOCH₂CH₂, Cl), (H, Cl, HOCH₂CH₂, F), (H, Cl, HOCH₂CH₂, CF₃), (H, Cl, HOCH₂CH₂, Br), (H, Cl, HOCH₂CH₂, Me), (H, Cl, HOCH₂CH₂CH₂, H), (H, Cl, HOCH₂CH₂CH₂, Cl), (H, Cl, HOCH₂CH₂CH₂, F), (H, Cl, HOCH₂CH₂CH₂, CF₃), (H, Cl, HOCH₂CH₂CH₂, Br), (H, Cl, HOCH₂CH₂CH₂, Me), (H, Cl, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, H), (H, Cl, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, Cl), (H, Cl, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, F), (H, Cl, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, CF₃), (H, Cl, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, Br), (H, Cl, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, Me), (H, Cl, HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, H), (H, Cl, HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Cl), (H, Cl, HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, F), (H, Cl, HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, CF₃), (H, Cl, HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Br), (H, Cl, HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Me), (H, Cl, (Me)₂N, H), (H, Cl, (Me)₂N, Cl), (H, Cl, (Me)₂N, F), (H, Cl, (Me)₂N, CF₃), (H, Cl, (Me)₂N, Br), (H, Cl, (Me)₂N, Me), (H, Cl, piperidin-4-yl-methyl, H), (H, Cl, piperidin-4-yl-methyl, Cl), (H, Cl, piperidin-4-yl-methyl, F), (H, Cl, piperidin-4-yl-methyl, CF₃), (H, Cl, piperidin-4-yl-methyl, Br), (H, Cl, piperidin-4-yl-methyl, Me), (H, Cl, cyclohexylmethyl, H), (H, Cl, cyclohexylmethyl, Cl), (H, Cl, cyclohexylmethyl, F), (H, Cl, cyclohexylmethyl, CF₃), (H, Cl, cyclohexylmethyl, Br),

(H, Cl, cyclohexylmethyl, Me), (F, H, H, H), (F, H, H, Cl), (F, H, H, F), (F, H, H, CF₃),
(F, H, H, Br), (F, H, H, Me), (F, H, F, H), (F, H, F, Cl), (F, H, F, F), (F, H, F, CF₃), (F,
H, F, Br), (F, H, F, Me), (F, H, Cl, H), (F, H, Cl, Cl), (F, H, Cl, F), (F, H, Cl, CF₃), (F,
H, Cl, Br), (F, H, Cl, Me), (F, H, Me, H), (F, H, Me, Cl), (F, H, Me, F), (F, H, Me, CF₃),
5 (F, H, Me, Br), (F, H, Me, Me), (F, H, Et, H), (F, H, Et, Cl), (F, H, Et, F), (F, H, Et,
CF₃), (F, H, Et, Br), (F, H, Et, Me), (F, H, n-Pr, H), (F, H, n-Pr, Cl), (F, H, n-Pr, F), (F,
H, n-Pr, CF₃), (F, H, n-Pr, Br), (F, H, n-Pr, Me), (F, H, c-Pr, H), (F, H, c-Pr, Cl), (F, H,
c-Pr, F), (F, H, c-Pr, CF₃), (F, H, c-Pr, Br), (F, H, c-Pr, Me), (F, H, i-Pr, H), (F, H, i-Pr,
Cl), (F, H, i-Pr, F), (F, H, i-Pr, CF₃), (F, H, i-Pr, Br), (F, H, i-Pr, Me), (F, H, n-Bu, H),
10 (F, H, n-Bu, Cl), (F, H, n-Bu, F), (F, H, n-Bu, CF₃), (F, H, n-Bu, Br), (F, H, n-Bu, Me),
(F, H, i-Bu, H), (F, H, i-Bu, Cl), (F, H, i-Bu, F), (F, H, i-Bu, CF₃), (F, H, i-Bu, Br), (F,
H, i-Bu, Me), (F, H, sec-Bu, H), (F, H, sec-Bu, Cl), (F, H, sec-Bu, F), (F, H, sec-Bu,
CF₃), (F, H, sec-Bu, Br), (F, H, sec-Bu, Me), (F, H, n-Pen, H), (F, H, n-Pen, Cl), (F, H,
n-Pen, F), (F, H, n-Pen, CF₃), (F, H, n-Pen, Br), (F, H, n-Pen, Me), (F, H, c-Pen, H), (F,
15 H, c-Pen, Cl), (F, H, c-Pen, F), (F, H, c-Pen, CF₃), (F, H, c-Pen, Br), (F, H, c-Pen, Me),
(F, H, n-Hex, H), (F, H, n-Hex, Cl), (F, H, n-Hex, F), (F, H, n-Hex, CF₃), (F, H, n-Hex,
Br), (F, H, n-Hex, Me), (F, H, c-Hex, H), (F, H, c-Hex, Cl), (F, H, c-Hex, F), (F, H, c-
Hex, CF₃), (F, H, c-Hex, Br), (F, H, c-Hex, Me), (F, H, OH, H), (F, H, OH, Cl), (F, H,
OH, F), (F, H, OH, CF₃), (F, H, OH, Br), (F, H, OH, Me), (F, H, MeO, H), (F, H, MeO,
20 Cl), (F, H, MeO, F), (F, H, MeO, CF₃), (F, H, MeO, Br), (F, H, MeO, Me), (F, H, EtO,
H), (F, H, EtO, Cl), (F, H, EtO, F), (F, H, EtO, CF₃), (F, H, EtO, Br), (F, H, EtO, Me),
(F, H, n-PrO, H), (F, H, n-PrO, Cl), (F, H, n-PrO, F), (F, H, n-PrO, CF₃), (F, H, n-PrO,
Br), (F, H, n-PrO, Me), (F, H, PhO, H), (F, H, PhO, Cl), (F, H, PhO, F), (F, H, PhO,
CF₃), (F, H, PhO, Br), (F, H, PhO, Me), (F, H, BnO, H), (F, H, BnO, Cl), (F, H, BnO, F),
25 (F, H, BnO, CF₃), (F, H, BnO, Br), (F, H, BnO, Me), (F, H, PhCH₂CH₂O, H), (F, H,
PhCH₂CH₂O, Cl), (F, H, PhCH₂CH₂O, F), (F, H, PhCH₂CH₂O, CF₃), (F, H, PhCH₂CH₂O,
Br), (F, H, PhCH₂CH₂O, Me), (F, H, CF₃, H), (F, H, CF₃, Cl), (F, H, CF₃, F), (F, H, CF₃,

CF₃), (F, H, CF₃, Br), (F, H, CF₃, Me), (F, H, CF₃O, H), (F, H, CF₃O, Cl), (F, H, CF₃O,
 F), (F, H, CF₃O, CF₃), (F, H, CF₃O, Br), (F, H, CF₃O, Me), (F, H, Ph, H), (F, H, Ph, Cl),
 (F, H, Ph, F), (F, H, Ph, CF₃), (F, H, Ph, Br), (F, H, Ph, Me), (F, H, 4-F-Ph, H), (F, H,
 4-F-Ph, Cl), (F, H, 4-F-Ph, F), (F, H, 4-F-Ph, CF₃), (F, H, 4-F-Ph, Br), (F, H, 4-F-Ph,
 5 Me), (F, H, 4-CF₃-Ph, H), (F, H, 4-CF₃-Ph, Cl), (F, H, 4-CF₃-Ph, F), (F, H, 4-CF₃-Ph,
 CF₃), (F, H, 4-CF₃-Ph, Br), (F, H, 4-CF₃-Ph, Me), (F, H, 4-(Me)₂N-Ph, H), (F, H, 4-
 (Me)₂N-Ph, Cl), (F, H, 4-(Me)₂N-Ph, F), (F, H, 4-(Me)₂N-Ph, CF₃), (F, H, 4-(Me)₂N-Ph,
 Br), (F, H, 4-(Me)₂N-Ph, Me), (F, H, 4-OH-Ph, H), (F, H, 4-OH-Ph, Cl), (F, H, 4-OH-Ph,
 F), (F, H, 4-OH-Ph, CF₃), (F, H, 4-OH-Ph, Br), (F, H, 4-OH-Ph, Me), (F, H, 3,4-di-F-Ph,
 10 H), (F, H, 3,4-di-F-Ph, Cl), (F, H, 3,4-di-F-Ph, F), (F, H, 3,4-di-F-Ph, CF₃), (F, H, 3,4-
 di-F-Ph, Br), (F, H, 3,4-di-F-Ph, Me), (F, H, 4-COOH-Ph, H), (F, H, 4-COOH-Ph, Cl),
 (F, H, 4-COOH-Ph, F), (F, H, 4-COOH-Ph, CF₃), (F, H, 4-COOH-Ph, Br), (F, H, 4-
 COOH-Ph, Me), (F, H, Bn, H), (F, H, Bn, Cl), (F, H, Bn, F), (F, H, Bn, CF₃), (F, H, Bn,
 Br), (F, H, Bn, Me), (F, H, 4-F-Bn, H), (F, H, 4-F-Bn, Cl), (F, H, 4-F-Bn, F), (F, H, 4-
 15 F-Bn, CF₃), (F, H, 4-F-Bn, Br), (F, H, 4-F-Bn, Me), (F, H, 2-Py, H), (F, H, 2-Py, Cl), (F,
 H, 2-Py, F), (F, H, 2-Py, CF₃), (F, H, 2-Py, Br), (F, H, 2-Py, Me), (F, H, 3-Py, H), (F, H,
 3-Py, Cl), (F, H, 3-Py, F), (F, H, 3-Py, CF₃), (F, H, 3-Py, Br), (F, H, 3-Py, Me), (F, H,
 4-Py, H), (F, H, 4-Py, Cl), (F, H, 4-Py, F), (F, H, 4-Py, CF₃), (F, H, 4-Py, Br), (F, H,
 4-Py, Me), (F, H, 2-Th, H), (F, H, 2-Th, Cl), (F, H, 2-Th, F), (F, H, 2-Th, CF₃), (F, H,
 20 2-Th, Br), (F, H, 2-Th, Me), (F, H, 3-Th, H), (F, H, 3-Th, Cl), (F, H, 3-Th, F), (F, H,
 3-Th, CF₃), (F, H, 3-Th, Br), (F, H, 3-Th, Me), (F, H, Pyrazol-2-yl, H), (F, H, Pyrazol-
 2-yl, Cl), (F, H, Pyrazol-2-yl, F), (F, H, Pyrazol-2-yl, CF₃), (F, H, Pyrazol-2-yl, Br), (F,
 H, Pyrazol-2-yl, Me), (F, H, Pyrazol-3-yl, H), (F, H, Pyrazol-3-yl, Cl), (F, H, Pyrazol-
 3-yl, F), (F, H, Pyrazol-3-yl, CF₃), (F, H, Pyrazol-3-yl, Br), (F, H, Pyrazol-3-yl, Me),
 25 (F, H, pyrimidin-2-yl, H), (F, H, pyrimidin-2-yl, Cl), (F, H, pyrimidin-2-yl, F), (F, H,
 pyrimidin-2-yl, CF₃), (F, H, pyrimidin-2-yl, Br), (F, H, pyrimidin-2-yl, Me), (F, H,
 pyrimidin-4-yl, H), (F, H, pyrimidin-4-yl, Cl), (F, H, pyrimidin-4-yl, F), (F, H,

pyrimidin-4-yl, CF₃), (F, H, pyrimidin-4-yl, Br), (F, H, pyrimidin-4-yl, Me), (F, H,
 pyrimidin-5-yl, H), (F, H, pyrimidin-5-yl, Cl), (F, H, pyrimidin-5-yl, F), (F, H,
 pyrimidin-5-yl, CF₃), (F, H, pyrimidin-5-yl, Br), (F, H, pyrimidin-5-yl, Me), (F, H,
 HOOCCH₂CH₂CH₂, H), (F, H, HOOCCH₂CH₂CH₂, Cl), (F, H, HOOCCH₂CH₂CH₂, F), (F,
 5 H, HOOCCH₂CH₂CH₂, CF₃), (F, H, HOOCCH₂CH₂CH₂, Br), (F, H, HOOCCH₂CH₂CH₂,
 Me), (F, H, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, H), (F, H, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, Cl), (F, H,
 HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, F), (F, H, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, CF₃), (F, H,
 HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, Br), (F, H, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, Me), (F, H,
 (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂, H), (F, H, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂, Cl), (F, H,
 10 (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂, F), (F, H, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂, CF₃), (F, H,
 (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂, Br), (F, H, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂, Me), (F, H,
 (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, H), (F, H, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Cl), (F, H,
 (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, F), (F, H, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, CF₃), (F, H,
 (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Br), (F, H, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Me), (F, H,
 15 MeOCH₂, H), (F, H, MeOCH₂, Cl), (F, H, MeOCH₂, F), (F, H, MeOCH₂, CF₃), (F, H,
 MeOCH₂, Br), (F, H, MeOCH₂, Me), (F, H, EtOCH₂, H), (F, H, EtOCH₂, Cl), (F, H,
 EtOCH₂, F), (F, H, EtOCH₂, CF₃), (F, H, EtOCH₂, Br), (F, H, EtOCH₂, Me), (F, H,
 EtOCH₂CH₂, H), (F, H, EtOCH₂CH₂, Cl), (F, H, EtOCH₂CH₂, F), (F, H, EtOCH₂CH₂,
 CF₃), (F, H, EtOCH₂CH₂, Br), (F, H, EtOCH₂CH₂, Me), (F, H, MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂,
 20 H), (F, H, MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Cl), (F, H, MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, F), (F, H,
 MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, CF₃), (F, H, MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Br), (F, H,
 MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Me), (F, H, MeOCH₂CH₂, H), (F, H, MeOCH₂CH₂, Cl), (F, H,
 MeOCH₂CH₂, F), (F, H, MeOCH₂CH₂, CF₃), (F, H, MeOCH₂CH₂, Br), (F, H,
 MeOCH₂CH₂, Me), (F, H, HOCH₂, H), (F, H, HOCH₂, Cl), (F, H, HOCH₂, F), (F, H,
 25 HOCH₂, CF₃), (F, H, HOCH₂, Br), (F, H, HOCH₂, Me), (F, H, HOCH₂CH₂, H), (F, H,
 HOCH₂CH₂, Cl), (F, H, HOCH₂CH₂, F), (F, H, HOCH₂CH₂, CF₃), (F, H, HOCH₂CH₂,
 Br), (F, H, HOCH₂CH₂, Me), (F, H, HOCH₂CH₂CH₂, H), (F, H, HOCH₂CH₂CH₂, Cl), (F,

H, HOCH₂CH₂CH₂, F), (F, H, HOCH₂CH₂CH₂, CF₃), (F, H, HOCH₂CH₂CH₂, Br), (F, H, HOCH₂CH₂CH₂, Me), (F, H, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, H), (F, H, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, Cl), (F, H, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, F), (F, H, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, CF₃), (F, H, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, Br), (F, H, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, Me), (F, H, HOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, H), (F, H, HOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Cl), (F, H, HOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, F), (F, H, HOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, CF₃), (F, H, HOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Br), (F, H, HOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Me), (F, H, HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, H), (F, H, HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Cl), (F, H, HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, F), (F, H, HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, CF₃), (F, H, HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Br), (F, H, HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Me), (F, H, (Me)₂N, H), (F, H, (Me)₂N, Cl), (F, H, (Me)₂N, F), (F, H, (Me)₂N, CF₃), (F, H, (Me)₂N, Br), (F, H, (Me)₂N, Me), (F, H, piperidin-4-yl-methyl, H), (F, H, piperidin-4-yl-methyl, Cl), (F, H, piperidin-4-yl-methyl, F), (F, H, piperidin-4-yl-methyl, CF₃), (F, H, piperidin-4-yl-methyl, Br), (F, H, piperidin-4-yl-methyl, Me), (F, H, cyclohexylmethyl, H), (F, H, cyclohexylmethyl, Cl), (F, H, cyclohexylmethyl, F), (F, H, cyclohexylmethyl, CF₃), (F, H, cyclohexylmethyl, Br), (F, H, cyclohexylmethyl, Me), (F, F, H, H), (F, F, H, Cl), (F, F, H, F), (F, F, H, CF₃), (F, F, H, Br), (F, F, H, Me), (F, F, F, H), (F, F, F, Cl), (F, F, F, F), (F, F, F, CF₃), (F, F, F, Br), (F, F, F, Me), (F, F, Cl, H), (F, F, Cl, Cl), (F, F, Cl, F), (F, F, Cl, CF₃), (F, F, Cl, Br), (F, F, Cl, Me), (F, F, Me, H), (F, F, Me, Cl), (F, F, Me, F), (F, F, Me, CF₃), (F, F, Me, Br), (F, F, Me, Me), (F, F, Et, H), (F, F, Et, Cl), (F, F, Et, F), (F, F, Et, CF₃), (F, F, Et, Br), (F, F, Et, Me), (F, F, n-Pr, H), (F, F, n-Pr, Cl), (F, F, n-Pr, F), (F, F, n-Pr, CF₃), (F, F, n-Pr, Br), (F, F, n-Pr, Me), (F, F, c-Pr, H), (F, F, c-Pr, Cl), (F, F, c-Pr, F), (F, F, c-Pr, CF₃), (F, F, c-Pr, Br), (F, F, c-Pr, Me), (F, F, i-Pr, H), (F, F, i-Pr, Cl), (F, F, i-Pr, F), (F, F, i-Pr, CF₃), (F, F, i-Pr, Br), (F, F, i-Pr, Me), (F, F, n-Bu, H), (F, F, n-Bu, Cl), (F, F, n-Bu, F), (F, F, n-Bu, CF₃), (F, F, n-Bu, Br), (F, F, n-Bu, Me), (F, F, i-Bu, H), (F, F, i-Bu, Cl), (F, F, i-Bu, F), (F, F, i-Bu, CF₃), (F, F, i-Bu, Br), (F, F, i-Bu, Me), (F, F, sec-Bu, H), (F, F, sec-Bu, Cl), (F, F, sec-Bu, F), (F, F, sec-Bu, CF₃), (F, F, sec-Bu, Br), (F, F, sec-Bu, Me), (F, F, n-Pen, H), (F, F, n-Pen, Cl),

(F, F, n-Pen, F), (F, F, n-Pen, CF₃), (F, F, n-Pen, Br), (F, F, n-Pen, Me), (F, F, c-Pen, H),
 (F, F, c-Pen, Cl), (F, F, c-Pen, F), (F, F, c-Pen, CF₃), (F, F, c-Pen, Br), (F, F, c-Pen,
 Me), (F, F, n-Hex, H), (F, F, n-Hex, Cl), (F, F, n-Hex, F), (F, F, n-Hex, CF₃), (F, F, n-
 Hex, Br), (F, F, n-Hex, Me), (F, F, c-Hex, H), (F, F, c-Hex, Cl), (F, F, c-Hex, F), (F, F,
 5 c-Hex, CF₃), (F, F, c-Hex, Br), (F, F, c-Hex, Me), (F, F, OH, H), (F, F, OH, Cl), (F, F,
 OH, F), (F, F, OH, CF₃), (F, F, OH, Br), (F, F, OH, Me), (F, F, MeO, H), (F, F, MeO,
 Cl), (F, F, MeO, F), (F, F, MeO, CF₃), (F, F, MeO, Br), (F, F, MeO, Me), (F, F, EtO, H),
 (F, F, EtO, Cl), (F, F, EtO, F), (F, F, EtO, CF₃), (F, F, EtO, Br), (F, F, EtO, Me), (F, F,
 n-PrO, H), (F, F, n-PrO, Cl), (F, F, n-PrO, F), (F, F, n-PrO, CF₃), (F, F, n-PrO, Br), (F,
 10 F, n-PrO, Me), (F, F, PhO, H), (F, F, PhO, Cl), (F, F, PhO, F), (F, F, PhO, CF₃), (F, F,
 PhO, Br), (F, F, PhO, Me), (F, F, BnO, H), (F, F, BnO, Cl), (F, F, BnO, F), (F, F, BnO,
 CF₃), (F, F, BnO, Br), (F, F, BnO, Me), (F, F, PhCH₂CH₂O, H), (F, F, PhCH₂CH₂O, Cl),
 (F, F, PhCH₂CH₂O, F), (F, F, PhCH₂CH₂O, CF₃), (F, F, PhCH₂CH₂O, Br), (F, F,
 PhCH₂CH₂O, Me), (F, F, CF₃, H), (F, F, CF₃, Cl), (F, F, CF₃, F), (F, F, CF₃, CF₃), (F, F,
 15 CF₃, Br), (F, F, CF₃, Me), (F, F, CF₃O, H), (F, F, CF₃O, Cl), (F, F, CF₃O, F), (F, F,
 CF₃O, CF₃), (F, F, CF₃O, Br), (F, F, CF₃O, Me), (F, F, Ph, H), (F, F, Ph, Cl), (F, F, Ph,
 F), (F, F, Ph, CF₃), (F, F, Ph, Br), (F, F, Ph, Me), (F, F, 4-F-Ph, H), (F, F, 4-F-Ph, Cl),
 (F, F, 4-F-Ph, F), (F, F, 4-F-Ph, CF₃), (F, F, 4-F-Ph, Br), (F, F, 4-F-Ph, Me), (F, F, 4-
 CF₃-Ph, H), (F, F, 4-CF₃-Ph, Cl), (F, F, 4-CF₃-Ph, F), (F, F, 4-CF₃-Ph, CF₃), (F, F, 4-
 20 CF₃-Ph, Br), (F, F, 4-CF₃-Ph, Me), (F, F, 4-(Me)₂N-Ph, H), (F, F, 4-(Me)₂N-Ph, Cl), (F,
 F, 4-(Me)₂N-Ph, F), (F, F, 4-(Me)₂N-Ph, CF₃), (F, F, 4-(Me)₂N-Ph, Br), (F, F, 4-
 (Me)₂N-Ph, Me), (F, F, 4-OH-Ph, H), (F, F, 4-OH-Ph, Cl), (F, F, 4-OH-Ph, F), (F, F,
 4-OH-Ph, CF₃), (F, F, 4-OH-Ph, Br), (F, F, 4-OH-Ph, Me), (F, F, 3,4-di-F-Ph, H), (F, F,
 3,4-di-F-Ph, Cl), (F, F, 3,4-di-F-Ph, F), (F, F, 3,4-di-F-Ph, CF₃), (F, F, 3,4-di-F-Ph, Br),
 25 (F, F, 3,4-di-F-Ph, Me), (F, F, 4-COOH-Ph, H), (F, F, 4-COOH-Ph, Cl), (F, F, 4-
 COOH-Ph, F), (F, F, 4-COOH-Ph, CF₃), (F, F, 4-COOH-Ph, Br), (F, F, 4-COOH-Ph,
 Me), (F, F, Bn, H), (F, F, Bn, Cl), (F, F, Bn, F), (F, F, Bn, CF₃), (F, F, Bn, Br), (F, F,

76

- (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Br), (F, F, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Me), (F, F, MeOCH₂, H), (F, F, MeOCH₂, Cl), (F, F, MeOCH₂, F), (F, F, MeOCH₂, CF₃), (F, F, MeOCH₂, Br), (F, F, MeOCH₂, Me), (F, F, EtOCH₂, H), (F, F, EtOCH₂, Cl), (F, F, EtOCH₂, F), (F, F, EtOCH₂, CF₃), (F, F, EtOCH₂, Br), (F, F, EtOCH₂, Me), (F, F, EtOCH₂CH₂, H), (F, F, EtOCH₂CH₂, Cl), (F, F, EtOCH₂CH₂, F), (F, F, EtOCH₂CH₂, CF₃), (F, F, EtOCH₂CH₂, Br), (F, F, EtOCH₂CH₂, Me), (F, F, MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, H), (F, F, MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Cl), (F, F, MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, F), (F, F, MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, CF₃), (F, F, MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Br), (F, F, MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Me), (F, F, MeOCH₂CH₂, H), (F, F, MeOCH₂CH₂, Cl), (F, F, MeOCH₂CH₂, F), (F, F, MeOCH₂CH₂, CF₃), (F, F, MeOCH₂CH₂, Br), (F, F, MeOCH₂CH₂, Me), (F, F, HOCH₂, H), (F, F, HOCH₂, Cl), (F, F, HOCH₂, F), (F, F, HOCH₂, CF₃), (F, F, HOCH₂, Br), (F, F, HOCH₂, Me), (F, F, HOCH₂CH₂, H), (F, F, HOCH₂CH₂, Cl), (F, F, HOCH₂CH₂, F), (F, F, HOCH₂CH₂, CF₃), (F, F, HOCH₂CH₂, Br), (F, F, HOCH₂CH₂, Me), (F, F, HOCH₂CH₂CH₂, H), (F, F, HOCH₂CH₂CH₂, Cl), (F, F, HOCH₂CH₂CH₂, F), (F, F, HOCH₂CH₂CH₂, CF₃), (F, F, HOCH₂CH₂CH₂, Br), (F, F, HOCH₂CH₂CH₂, Me), (F, F, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, H), (F, F, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, Cl), (F, F, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, F), (F, F, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, CF₃), (F, F, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, Br), (F, F, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, Me), (F, F, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, H), (F, F, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, Cl), (F, F, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, F), (F, F, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, CF₃), (F, F, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, Br), (F, F, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, Me), (F, F, HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, H), (F, F, HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Cl), (F, F, HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, F), (F, F, HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, CF₃), (F, F, HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Br), (F, F, HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Me), (F, F, (Me)₂N, H), (F, F, (Me)₂N, Cl), (F, F, (Me)₂N, F), (F, F, (Me)₂N, CF₃), (F, F, (Me)₂N, Br), (F, F, (Me)₂N, Me), (F, F, piperidin-4-yl-methyl, H), (F, F, piperidin-4-yl-methyl, Cl), (F, F, piperidin-4-yl-methyl, F), (F, F, piperidin-4-yl-methyl, CF₃), (F, F, piperidin-4-yl-methyl, Br), (F, F, piperidin-4-yl-methyl, Me), (F, F, cyclohexylmethyl, H), (F, F,

cyclohexylmethyl, Cl), (F, F, cyclohexylmethyl, F), (F, F, cyclohexylmethyl, CF₃), (F, F, cyclohexylmethyl, Br), (F, F, cyclohexylmethyl, Me), (F, Cl, H, H), (F, Cl, H, Cl), (F, Cl, H, F), (F, Cl, H, CF₃), (F, Cl, H, Br), (F, Cl, H, Me), (F, Cl, F, H), (F, Cl, F, Cl), (F, Cl, F, F), (F, Cl, F, CF₃), (F, Cl, F, Br), (F, Cl, F, Me), (F, Cl, Cl, H), (F, Cl, Cl, Cl), (F, Cl, Cl, F), (F, Cl, Cl, CF₃), (F, Cl, Cl, Br), (F, Cl, Cl, Me), (F, Cl, Me, H), (F, Cl, Me, Cl), (F, Cl, Me, F), (F, Cl, Me, CF₃), (F, Cl, Me, Br), (F, Cl, Me, Me), (F, Cl, Et, H), (F, Cl, Et, Cl), (F, Cl, Et, F), (F, Cl, Et, CF₃), (F, Cl, Et, Br), (F, Cl, Et, Me), (F, Cl, n-Pr, H), (F, Cl, n-Pr, Cl), (F, Cl, n-Pr, F), (F, Cl, n-Pr, CF₃), (F, Cl, n-Pr, Br), (F, Cl, n-Pr, Me), (F, Cl, c-Pr, H), (F, Cl, c-Pr, Cl), (F, Cl, c-Pr, F), (F, Cl, c-Pr, CF₃), (F, Cl, c-Pr, Br), (F, Cl, c-Pr, Me), (F, Cl, i-Pr, H), (F, Cl, i-Pr, Cl), (F, Cl, i-Pr, F), (F, Cl, i-Pr, CF₃), (F, Cl, i-Pr, Br), (F, Cl, i-Pr, Me), (F, Cl, n-Bu, H), (F, Cl, n-Bu, Cl), (F, Cl, n-Bu, F), (F, Cl, n-Bu, CF₃), (F, Cl, n-Bu, Br), (F, Cl, n-Bu, Me), (F, Cl, i-Bu, H), (F, Cl, i-Bu, Cl), (F, Cl, i-Bu, F), (F, Cl, i-Bu, CF₃), (F, Cl, i-Bu, Br), (F, Cl, i-Bu, Me), (F, Cl, sec-Bu, H), (F, Cl, sec-Bu, Cl), (F, Cl, sec-Bu, F), (F, Cl, sec-Bu, CF₃), (F, Cl, sec-Bu, Br), (F, Cl, sec-Bu, Me), (F, Cl, n-Pen, H), (F, Cl, n-Pen, Cl), (F, Cl, n-Pen, F), (F, Cl, n-Pen, CF₃), (F, Cl, n-Pen, Br), (F, Cl, n-Pen, Me), (F, Cl, c-Pen, H), (F, Cl, c-Pen, Cl), (F, Cl, c-Pen, F), (F, Cl, c-Pen, CF₃), (F, Cl, c-Pen, Br), (F, Cl, c-Pen, Me), (F, Cl, n-Hex, H), (F, Cl, n-Hex, Cl), (F, Cl, n-Hex, F), (F, Cl, n-Hex, CF₃), (F, Cl, n-Hex, Br), (F, Cl, n-Hex, Me), (F, Cl, c-Hex, H), (F, Cl, c-Hex, Cl), (F, Cl, c-Hex, F), (F, Cl, c-Hex, CF₃), (F, Cl, c-Hex, Br), (F, Cl, c-Hex, Me), (F, Cl, OH, H), (F, Cl, OH, Cl), (F, Cl, OH, F), (F, Cl, OH, CF₃), (F, Cl, OH, Br), (F, Cl, OH, Me), (F, Cl, MeO, H), (F, Cl, MeO, Cl), (F, Cl, MeO, F), (F, Cl, MeO, CF₃), (F, Cl, MeO, Br), (F, Cl, MeO, Me), (F, Cl, EtO, H), (F, Cl, EtO, Cl), (F, Cl, EtO, F), (F, Cl, EtO, CF₃), (F, Cl, EtO, Br), (F, Cl, EtO, Me), (F, Cl, n-PrO, H), (F, Cl, n-PrO, Cl), (F, Cl, n-PrO, F), (F, Cl, n-PrO, CF₃), (F, Cl, n-PrO, Br), (F, Cl, n-PrO, Me), (F, Cl, PhO, H), (F, Cl, PhO, Cl), (F, Cl, PhO, F), (F, Cl, PhO, CF₃), (F, Cl, PhO, Br), (F, Cl, PhO, Me), (F, Cl, BnO, H), (F, Cl, BnO, Cl), (F, Cl, BnO, F), (F, Cl, BnO, CF₃), (F, Cl, BnO, Br), (F, Cl, BnO, Me), (F, Cl,

PhCH₂CH₂O, H), (F, Cl, PhCH₂CH₂O, Cl), (F, Cl, PhCH₂CH₂O, F), (F, Cl, PhCH₂CH₂O, CF₃), (F, Cl, PhCH₂CH₂O, Br), (F, Cl, PhCH₂CH₂O, Me), (F, Cl, CF₃, H), (F, Cl, CF₃, Cl), (F, Cl, CF₃, F), (F, Cl, CF₃, CF₃), (F, Cl, CF₃, Br), (F, Cl, CF₃, Me), (F, Cl, CF₃O, H), (F, Cl, CF₃O, Cl), (F, Cl, CF₃O, F), (F, Cl, CF₃O, CF₃), (F, Cl, CF₃O, Br), (F, Cl, CF₃O, Me), (F, Cl, Ph, H), (F, Cl, Ph, Cl), (F, Cl, Ph, F), (F, Cl, Ph, CF₃), (F, Cl, Ph, Br), (F, Cl, Ph, Me), (F, Cl, 4-F-Ph, H), (F, Cl, 4-F-Ph, Cl), (F, Cl, 4-F-Ph, F), (F, Cl, 4-F-Ph, CF₃), (F, Cl, 4-F-Ph, Br), (F, Cl, 4-F-Ph, Me), (F, Cl, 4-CF₃-Ph, H), (F, Cl, 4-CF₃-Ph, Cl), (F, Cl, 4-CF₃-Ph, F), (F, Cl, 4-CF₃-Ph, CF₃), (F, Cl, 4-CF₃-Ph, Br), (F, Cl, 4-CF₃-Ph, Me), (F, Cl, 4-(Me)₂N-Ph, H), (F, Cl, 4-(Me)₂N-Ph, Cl), (F, Cl, 4-(Me)₂N-Ph, F), (F, Cl, 4-(Me)₂N-Ph, CF₃), (F, Cl, 4-(Me)₂N-Ph, Br), (F, Cl, 4-(Me)₂N-Ph, Me), (F, Cl, 4-OH-Ph, H), (F, Cl, 4-OH-Ph, Cl), (F, Cl, 4-OH-Ph, F), (F, Cl, 4-OH-Ph, CF₃), (F, Cl, 4-OH-Ph, Br), (F, Cl, 4-OH-Ph, Me), (F, Cl, 3,4-di-F-Ph, H), (F, Cl, 3,4-di-F-Ph, Cl), (F, Cl, 3,4-di-F-Ph, F), (F, Cl, 3,4-di-F-Ph, CF₃), (F, Cl, 3,4-di-F-Ph, Br), (F, Cl, 3,4-di-F-Ph, Me), (F, Cl, 4-COOH-Ph, H), (F, Cl, 4-COOH-Ph, Cl), (F, Cl, 4-COOH-Ph, F), (F, Cl, 4-COOH-Ph, CF₃), (F, Cl, 4-COOH-Ph, Br), (F, Cl, 4-COOH-Ph, Me), (F, Cl, Bn, H), (F, Cl, Bn, Cl), (F, Cl, Bn, F), (F, Cl, Bn, CF₃), (F, Cl, Bn, Br), (F, Cl, Bn, Me), (F, Cl, 4-F-Bn, H), (F, Cl, 4-F-Bn, Cl), (F, Cl, 4-F-Bn, F), (F, Cl, 4-F-Bn, CF₃), (F, Cl, 4-F-Bn, Br), (F, Cl, 4-F-Bn, Me), (F, Cl, 2-Py, H), (F, Cl, 2-Py, Cl), (F, Cl, 2-Py, F), (F, Cl, 2-Py, CF₃), (F, Cl, 2-Py, Br), (F, Cl, 2-Py, Me), (F, Cl, 3-Py, H), (F, Cl, 3-Py, Cl), (F, Cl, 3-Py, F), (F, Cl, 3-Py, CF₃), (F, Cl, 3-Py, Br), (F, Cl, 3-Py, Me), (F, Cl, 4-Py, H), (F, Cl, 4-Py, Cl), (F, Cl, 4-Py, F), (F, Cl, 4-Py, CF₃), (F, Cl, 4-Py, Br), (F, Cl, 4-Py, Me), (F, Cl, 2-Th, H), (F, Cl, 2-Th, Cl), (F, Cl, 2-Th, F), (F, Cl, 2-Th, CF₃), (F, Cl, 2-Th, Br), (F, Cl, 2-Th, Me), (F, Cl, 3-Th, H), (F, Cl, 3-Th, Cl), (F, Cl, 3-Th, F), (F, Cl, 3-Th, CF₃), (F, Cl, 3-Th, Br), (F, Cl, 3-Th, Me), (F, Cl, Pyrazol-2-yl, H), (F, Cl, Pyrazol-2-yl, Cl), (F, Cl, Pyrazol-2-yl, F), (F, Cl, Pyrazol-2-yl, CF₃), (F, Cl, Pyrazol-2-yl, Br), (F, Cl, Pyrazol-2-yl, Me), (F, Cl, Pyrazol-3-yl, H), (F, Cl, Pyrazol-3-yl, Cl), (F, Cl, Pyrazol-3-yl, F), (F, Cl, Pyrazol-3-yl, CF₃), (F, Cl, Pyrazol-3-yl, Br), (F, Cl,

- Pyrazol-3-yl, Me), (F, Cl, pyrimidin-2-yl, H), (F, Cl, pyrimidin-2-yl, Cl), (F, Cl,
 pyrimidin-2-yl, F), (F, Cl, pyrimidin-2-yl, CF₃), (F, Cl, pyrimidin-2-yl, Br), (F, Cl,
 pyrimidin-2-yl, Me), (F, Cl, pyrimidin-4-yl, H), (F, Cl, pyrimidin-4-yl, Cl), (F, Cl,
 pyrimidin-4-yl, F), (F, Cl, pyrimidin-4-yl, CF₃), (F, Cl, pyrimidin-4-yl, Br), (F, Cl,
 5 pyrimidin-4-yl, Me), (F, Cl, pyrimidin-5-yl, H), (F, Cl, pyrimidin-5-yl, Cl), (F, Cl,
 pyrimidin-5-yl, F), (F, Cl, pyrimidin-5-yl, CF₃), (F, Cl, pyrimidin-5-yl, Br), (F, Cl,
 pyrimidin-5-yl, Me), (F, Cl, HOOCCH₂CH₂CH₂, H), (F, Cl, HOOCCH₂CH₂CH₂, Cl), (F,
 Cl, HOOCCH₂CH₂CH₂, F), (F, Cl, HOOCCH₂CH₂CH₂, CF₃), (F, Cl, HOOCCH₂CH₂CH₂,
 Br), (F, Cl, HOOCCH₂CH₂CH₂, Me), (F, Cl, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, H), (F, Cl,
 10 HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, Cl), (F, Cl, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, F), (F, Cl,
 HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, CF₃), (F, Cl, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, Br), (F, Cl,
 HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, Me), (F, Cl, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂, H), (F, Cl,
 (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂, Cl), (F, Cl, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂, F), (F, Cl,
 (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂, CF₃), (F, Cl, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂, Br), (F, Cl,
 15 (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂, Me), (F, Cl, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, H), (F, Cl,
 (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Cl), (F, Cl, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, F), (F, Cl,
 (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, CF₃), (F, Cl, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Br), (F,
 Cl, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Me), (F, Cl, MeOCH₂, H), (F, Cl, MeOCH₂, Cl), (F,
 Cl, MeOCH₂, F), (F, Cl, MeOCH₂, CF₃), (F, Cl, MeOCH₂, Br), (F, Cl, MeOCH₂, Me), (F,
 20 Cl, EtOCH₂, H), (F, Cl, EtOCH₂, Cl), (F, Cl, EtOCH₂, F), (F, Cl, EtOCH₂, CF₃), (F, Cl,
 EtOCH₂, Br), (F, Cl, EtOCH₂, Me), (F, Cl, EtOCH₂CH₂, H), (F, Cl, EtOCH₂CH₂, Cl), (F,
 Cl, EtOCH₂CH₂, F), (F, Cl, EtOCH₂CH₂, CF₃), (F, Cl, EtOCH₂CH₂, Br), (F, Cl,
 EtOCH₂CH₂, Me), (F, Cl, MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, H), (F, Cl, MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂,
 Cl), (F, Cl, MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, F), (F, Cl, MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, CF₃), (F, Cl,
 25 MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Br), (F, Cl, MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Me), (F, Cl, MeOCH₂CH₂,
 H), (F, Cl, MeOCH₂CH₂, Cl), (F, Cl, MeOCH₂CH₂, F), (F, Cl, MeOCH₂CH₂, CF₃), (F,
 Cl, MeOCH₂CH₂, Br), (F, Cl, MeOCH₂CH₂, Me), (F, Cl, HOCH₂, H), (F, Cl, HOCH₂,

- Cl), (F, Cl, HOCH₂, F), (F, Cl, HOCH₂, CF₃), (F, Cl, HOCH₂, Br), (F, Cl, HOCH₂, Me),
 (F, Cl, HOCH₂CH₂, H), (F, Cl, HOCH₂CH₂, Cl), (F, Cl, HOCH₂CH₂, F), (F, Cl,
 HOCH₂CH₂, CF₃), (F, Cl, HOCH₂CH₂, Br), (F, Cl, HOCH₂CH₂, Me), (F, Cl,
 HOCH₂CH₂CH₂, H), (F, Cl, HOCH₂CH₂CH₂, Cl), (F, Cl, HOCH₂CH₂CH₂, F), (F, Cl,
 5 HOCH₂CH₂CH₂, CF₃), (F, Cl, HOCH₂CH₂CH₂, Br), (F, Cl, HOCH₂CH₂CH₂, Me), (F, Cl,
 HOCH₂CH₂CH₂CH₂, H), (F, Cl, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, Cl), (F, Cl, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, F),
 (F, Cl, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, CF₃), (F, Cl, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, Br), (F, Cl,
 HOCH₂CH₂CH₂CH₂, Me), (F, Cl, HOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, H), (F, Cl,
 HOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Cl), (F, Cl, HOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, F), (F, Cl,
 10 HOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, CF₃), (F, Cl, HOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Br), (F, Cl,
 HOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Me), (F, Cl, HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, H), (F, Cl,
 HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Cl), (F, Cl, HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, F), (F, Cl,
 HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, CF₃), (F, Cl, HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Br), (F, Cl,
 HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Me), (F, Cl, (Me)₂N, H), (F, Cl, (Me)₂N, Cl), (F, Cl, (Me)₂N, F),
 15 (F, Cl, (Me)₂N, CF₃), (F, Cl, (Me)₂N, Br), (F, Cl, (Me)₂N, Me), (F, Cl, piperidin-4-yl-
 methyl, H), (F, Cl, piperidin-4-yl-methyl, Cl), (F, Cl, piperidin-4-yl-methyl, F), (F, Cl,
 piperidin-4-yl-methyl, CF₃), (F, Cl, piperidin-4-yl-methyl, Br), (F, Cl, piperidin-4-yl-
 methyl, Me), (F, Cl, cyclohexylmethyl, H), (F, Cl, cyclohexylmethyl, Cl), (F, Cl,
 cyclohexylmethyl, F), (F, Cl, cyclohexylmethyl, CF₃), (F, Cl, cyclohexylmethyl, Br), (F,
 20 Cl, cyclohexylmethyl, Me), (Me, H, H, H), (Me, H, H, Cl), (Me, H, H, F), (Me, H, H,
 CF₃), (Me, H, H, Br), (Me, H, H, Me), (Me, H, F, H), (Me, H, F, Cl), (Me, H, F, F), (Me,
 H, F, CF₃), (Me, H, F, Br), (Me, H, F, Me), (Me, H, Cl, H), (Me, H, Cl, Cl), (Me, H, Cl,
 F), (Me, H, Cl, CF₃), (Me, H, Cl, Br), (Me, H, Cl, Me), (Me, H, Me, H), (Me, H, Me, Cl),
 (Me, H, Me, F), (Me, H, Me, CF₃), (Me, H, Me, Br), (Me, H, Me, Me), (Me, H, Et, H),
 25 (Me, H, Et, Cl), (Me, H, Et, F), (Me, H, Et, CF₃), (Me, H, Et, Br), (Me, H, Et, Me), (Me,
 H, n-Pr, H), (Me, H, n-Pr, Cl), (Me, H, n-Pr, F), (Me, H, n-Pr, CF₃), (Me, H, n-Pr, Br),
 (Me, H, n-Pr, Me), (Me, H, c-Pr, H), (Me, H, c-Pr, Cl), (Me, H, c-Pr, F), (Me, H, c-Pr,

CF_3), (Me, H, c-Pr, Br), (Me, H, c-Pr, Me), (Me, H, i-Pr, H), (Me, H, i-Pr, Cl), (Me, H, i-Pr, F), (Me, H, i-Pr, CF_3), (Me, H, i-Pr, Br), (Me, H, i-Pr, Me), (Me, H, n-Bu, H), (Me, H, n-Bu, Cl), (Me, H, n-Bu, F), (Me, H, n-Bu, CF_3), (Me, H, n-Bu, Br), (Me, H, n-Bu, Me), (Me, H, i-Bu, H), (Me, H, i-Bu, Cl), (Me, H, i-Bu, F), (Me, H, i-Bu, CF_3), (Me, H, i-Bu, Br), (Me, H, i-Bu, Me), (Me, H, sec-Bu, H), (Me, H, sec-Bu, Cl), (Me, H, sec-Bu, F), (Me, H, sec-Bu, CF_3), (Me, H, sec-Bu, Br), (Me, H, sec-Bu, Me), (Me, H, n-Pen, H), (Me, H, n-Pen, Cl), (Me, H, n-Pen, F), (Me, H, n-Pen, CF_3), (Me, H, n-Pen, Br), (Me, H, n-Pen, Me), (Me, H, c-Pen, H), (Me, H, c-Pen, Cl), (Me, H, c-Pen, F), (Me, H, c-Pen, CF_3), (Me, H, c-Pen, Br), (Me, H, c-Pen, Me), (Me, H, n-Hex, H), (Me, H, n-Hex, Cl), (Me, H, n-Hex, F), (Me, H, n-Hex, CF_3), (Me, H, n-Hex, Br), (Me, H, n-Hex, Me), (Me, H, c-Hex, H), (Me, H, c-Hex, Cl), (Me, H, c-Hex, F), (Me, H, c-Hex, CF_3), (Me, H, c-Hex, Br), (Me, H, c-Hex, Me), (Me, H, OH, H), (Me, H, OH, Cl), (Me, H, OH, F), (Me, H, OH, CF_3), (Me, H, OH, Br), (Me, H, OH, Me), (Me, H, MeO, H), (Me, H, MeO, Cl), (Me, H, MeO, F), (Me, H, MeO, CF_3), (Me, H, MeO, Br), (Me, H, MeO, Me), (Me, H, EtO, H), (Me, H, EtO, Cl), (Me, H, EtO, F), (Me, H, EtO, CF_3), (Me, H, EtO, Br), (Me, H, EtO, Me), (Me, H, n-PrO, H), (Me, H, n-PrO, Cl), (Me, H, n-PrO, F), (Me, H, n-PrO, CF_3), (Me, H, n-PrO, Br), (Me, H, n-PrO, Me), (Me, H, PhO, H), (Me, H, PhO, Cl), (Me, H, PhO, F), (Me, H, PhO, CF_3), (Me, H, PhO, Br), (Me, H, PhO, Me), (Me, H, BnO, H), (Me, H, BnO, Cl), (Me, H, BnO, F), (Me, H, BnO, CF_3), (Me, H, BnO, Br), (Me, H, BnO, Me), (Me, H, PhCH₂CH₂O, H), (Me, H, PhCH₂CH₂O, Cl), (Me, H, PhCH₂CH₂O, F), (Me, H, PhCH₂CH₂O, CF_3), (Me, H, PhCH₂CH₂O, Br), (Me, H, PhCH₂CH₂O, Me), (Me, H, CF_3 , H), (Me, H, CF_3 , Cl), (Me, H, CF_3 , F), (Me, H, CF_3 , CF_3), (Me, H, CF_3 , Br), (Me, H, CF_3 , Me), (Me, H, CF_3O , H), (Me, H, CF_3O , Cl), (Me, H, CF_3O , F), (Me, H, CF_3O , CF_3), (Me, H, CF_3O , Br), (Me, H, CF_3O , Me), (Me, H, Ph, H), (Me, H, Ph, Cl), (Me, H, Ph, F), (Me, H, Ph, CF_3), (Me, H, Ph, Br), (Me, H, Ph, Me), (Me, H, 4-F-Ph, H), (Me, H, 4-F-Ph, Cl), (Me, H, 4-F-Ph, F), (Me, H, 4-F-Ph, CF_3), (Me, H, 4-F-Ph, Br), (Me, H, 4-F-Ph, Me), (Me, H, 4- CF_3 -Ph, H), (Me, H, 4- CF_3 -Ph, Cl), (Me, H, 4- CF_3 -Ph, F), (Me, H, 4-

CF₃-Ph, CF₃), (Me, H, 4-CF₃-Ph, Br), (Me, H, 4-CF₃-Ph, Me), (Me, H, 4-(Me)₂N-Ph, H),
 (Me, H, 4-(Me)₂N-Ph, Cl), (Me, H, 4-(Me)₂N-Ph, F), (Me, H, 4-(Me)₂N-Ph, CF₃), (Me,
 H, 4-(Me)₂N-Ph, Br), (Me, H, 4-(Me)₂N-Ph, Me), (Me, H, 4-OH-Ph, H), (Me, H, 4-OH-
 Ph, Cl), (Me, H, 4-OH-Ph, F), (Me, H, 4-OH-Ph, CF₃), (Me, H, 4-OH-Ph, Br), (Me, H,
 5 4-OH-Ph, Me), (Me, H, 3,4-di-F-Ph, H), (Me, H, 3,4-di-F-Ph, Cl), (Me, H, 3,4-di-F-Ph,
 F), (Me, H, 3,4-di-F-Ph, CF₃), (Me, H, 3,4-di-F-Ph, Br), (Me, H, 3,4-di-F-Ph, Me), (Me,
 H, 4-COOH-Ph, H), (Me, H, 4-COOH-Ph, Cl), (Me, H, 4-COOH-Ph, F), (Me, H, 4-
 COOH-Ph, CF₃), (Me, H, 4-COOH-Ph, Br), (Me, H, 4-COOH-Ph, Me), (Me, H, Bn, H),
 (Me, H, Bn, Cl), (Me, H, Bn, F), (Me, H, Bn, CF₃), (Me, H, Bn, Br), (Me, H, Bn, Me),
 10 (Me, H, 4-F-Bn, H), (Me, H, 4-F-Bn, Cl), (Me, H, 4-F-Bn, F), (Me, H, 4-F-Bn, CF₃),
 (Me, H, 4-F-Bn, Br), (Me, H, 4-F-Bn, Me), (Me, H, 2-Py, H), (Me, H, 2-Py, Cl), (Me, H,
 2-Py, F), (Me, H, 2-Py, CF₃), (Me, H, 2-Py, Br), (Me, H, 2-Py, Me), (Me, H, 3-Py, H),
 (Me, H, 3-Py, Cl), (Me, H, 3-Py, F), (Me, H, 3-Py, CF₃), (Me, H, 3-Py, Br), (Me, H, 3-
 Py, Me), (Me, H, 4-Py, H), (Me, H, 4-Py, Cl), (Me, H, 4-Py, F), (Me, H, 4-Py, CF₃),
 15 (Me, H, 4-Py, Br), (Me, H, 4-Py, Me), (Me, H, 2-Th, H), (Me, H, 2-Th, Cl), (Me, H, 2-
 Th, F), (Me, H, 2-Th, CF₃), (Me, H, 2-Th, Br), (Me, H, 2-Th, Me), (Me, H, 3-Th, H),
 (Me, H, 3-Th, Cl), (Me, H, 3-Th, F), (Me, H, 3-Th, CF₃), (Me, H, 3-Th, Br), (Me, H,
 3-Th, Me), (Me, H, Pyrazol-2-yl, H), (Me, H, Pyrazol-2-yl, Cl), (Me, H, Pyrazol-2-yl,
 F), (Me, H, Pyrazol-2-yl, CF₃), (Me, H, Pyrazol-2-yl, Br), (Me, H, Pyrazol-2-yl, Me),
 20 (Me, H, Pyrazol-3-yl, H), (Me, H, Pyrazol-3-yl, Cl), (Me, H, Pyrazol-3-yl, F), (Me, H,
 Pyrazol-3-yl, CF₃), (Me, H, Pyrazol-3-yl, Br), (Me, H, Pyrazol-3-yl, Me), (Me, H,
 pyrimidin-2-yl, H), (Me, H, pyrimidin-2-yl, Cl), (Me, H, pyrimidin-2-yl, F), (Me, H,
 pyrimidin-2-yl, CF₃), (Me, H, pyrimidin-2-yl, Br), (Me, H, pyrimidin-2-yl, Me), (Me, H,
 pyrimidin-4-yl, H), (Me, H, pyrimidin-4-yl, Cl), (Me, H, pyrimidin-4-yl, F), (Me, H,
 25 pyrimidin-4-yl, CF₃), (Me, H, pyrimidin-4-yl, Br), (Me, H, pyrimidin-4-yl, Me), (Me, H,
 pyrimidin-5-yl, H), (Me, H, pyrimidin-5-yl, Cl), (Me, H, pyrimidin-5-yl, F), (Me, H,
 pyrimidin-5-yl, CF₃), (Me, H, pyrimidin-5-yl, Br), (Me, H, pyrimidin-5-yl, Me), (Me, H,

- HOOCCH₂CH₂CH₂, H), (Me, H, HOOCCH₂CH₂CH₂, Cl), (Me, H, HOOCCH₂CH₂CH₂, F),
 (Me, H, HOOCCH₂CH₂CH₂, CF₃), (Me, H, HOOCCH₂CH₂CH₂, Br), (Me, H,
 HOOCCH₂CH₂CH₂, Me), (Me, H, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, H), (Me, H,
 HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, Cl), (Me, H, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, F), (Me, H,
 5 HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, CF₃), (Me, H, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, Br), (Me, H,
 HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, Me), (Me, H, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂, H), (Me, H,
 (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂, Cl), (Me, H, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂, F), (Me, H,
 (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂, CF₃), (Me, H, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂, Br), (Me, H,
 (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂, Me), (Me, H, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, H), (Me, H,
 10 (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Cl), (Me, H, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, F), (Me,
 H, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, CF₃), (Me, H, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Br),
 (Me, H, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Me), (Me, H, MeOCH₂, H), (Me, H, MeOCH₂,
 Cl), (Me, H, MeOCH₂, F), (Me, H, MeOCH₂, CF₃), (Me, H, MeOCH₂, Br), (Me, H,
 MeOCH₂, Me), (Me, H, EtOCH₂, H), (Me, H, EtOCH₂, Cl), (Me, H, EtOCH₂, F), (Me, H,
 15 EtOCH₂, CF₃), (Me, H, EtOCH₂, Br), (Me, H, EtOCH₂, Me), (Me, H, EtOCH₂CH₂, H),
 (Me, H, EtOCH₂CH₂, Cl), (Me, H, EtOCH₂CH₂, F), (Me, H, EtOCH₂CH₂, CF₃), (Me, H,
 EtOCH₂CH₂, Br), (Me, H, EtOCH₂CH₂, Me), (Me, H, MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, H), (Me,
 H, MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Cl), (Me, H, MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, F), (Me, H,
 MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, CF₃), (Me, H, MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Br), (Me, H,
 20 MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Me), (Me, H, MeOCH₂CH₂, H), (Me, H, MeOCH₂CH₂, Cl), (Me,
 H, MeOCH₂CH₂, F), (Me, H, MeOCH₂CH₂, CF₃), (Me, H, MeOCH₂CH₂, Br), (Me, H,
 MeOCH₂CH₂, Me), (Me, H, HOCH₂, H), (Me, H, HOCH₂, Cl), (Me, H, HOCH₂, F), (Me,
 H, HOCH₂, CF₃), (Me, H, HOCH₂, Br), (Me, H, HOCH₂, Me), (Me, H, HOCH₂CH₂, H),
 (Me, H, HOCH₂CH₂, Cl), (Me, H, HOCH₂CH₂, F), (Me, H, HOCH₂CH₂, CF₃), (Me, H,
 25 HOCH₂CH₂, Br), (Me, H, HOCH₂CH₂, Me), (Me, H, HOCH₂CH₂CH₂, H), (Me, H,
 HOCH₂CH₂CH₂, Cl), (Me, H, HOCH₂CH₂CH₂, F), (Me, H, HOCH₂CH₂CH₂, CF₃), (Me,
 H, HOCH₂CH₂CH₂, Br), (Me, H, HOCH₂CH₂CH₂, Me), (Me, H, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, H),

- (Me, H, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, Cl), (Me, H, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, F), (Me, H, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, CF₃), (Me, H, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, Br), (Me, H, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, Me), (Me, H, HOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, H), (Me, H, HOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Cl), (Me, H, HOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, F), (Me, H, HOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, CF₃), (Me, H, HOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Br), (Me, H, HOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Me), (Me, H, HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, H), (Me, H, HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Cl), (Me, H, HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, F), (Me, H, HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, CF₃), (Me, H, HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Br), (Me, H, HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Me), (Me, H, (Me)₂N, H), (Me, H, (Me)₂N, Cl), (Me, H, (Me)₂N, F), (Me, H, (Me)₂N, CF₃), (Me, H, (Me)₂N, Br), (Me, H, (Me)₂N, Me), (Me, H, piperidin-4-yl-methyl, H), (Me, H, piperidin-4-yl-methyl, Cl), (Me, H, piperidin-4-yl-methyl, F), (Me, H, piperidin-4-yl-methyl, CF₃), (Me, H, piperidin-4-yl-methyl, Br), (Me, H, piperidin-4-yl-methyl, Me), (Me, H, cyclohexylmethyl, H), (Me, H, cyclohexylmethyl, Cl), (Me, H, cyclohexylmethyl, F), (Me, H, cyclohexylmethyl, CF₃), (Me, H, cyclohexylmethyl, Br), (Me, H, cyclohexylmethyl, Me), (Me, F, H, H), (Me, F, H, Cl), (Me, F, H, F), (Me, F, H, CF₃), (Me, F, H, Br), (Me, F, H, Me), (Me, F, F, H), (Me, F, F, Cl), (Me, F, F, F), (Me, F, F, CF₃), (Me, F, F, Br), (Me, F, F, Me), (Me, F, Cl, H), (Me, F, Cl, Cl), (Me, F, Cl, F), (Me, F, Cl, CF₃), (Me, F, Cl, Br), (Me, F, Cl, Me), (Me, F, Me, H), (Me, F, Me, Cl), (Me, F, Me, F), (Me, F, Me, CF₃), (Me, F, Me, Br), (Me, F, Me, Me), (Me, F, Et, H), (Me, F, Et, Cl), (Me, F, Et, F), (Me, F, Et, CF₃), (Me, F, Et, Br), (Me, F, Et, Me), (Me, F, n-Pr, H), (Me, F, n-Pr, Cl), (Me, F, n-Pr, F), (Me, F, n-Pr, CF₃), (Me, F, n-Pr, Br), (Me, F, n-Pr, Me), (Me, F, c-Pr, H), (Me, F, c-Pr, Cl), (Me, F, c-Pr, F), (Me, F, c-Pr, CF₃), (Me, F, c-Pr, Br), (Me, F, c-Pr, Me), (Me, F, i-Pr, H), (Me, F, i-Pr, Cl), (Me, F, i-Pr, F), (Me, F, i-Pr, CF₃), (Me, F, i-Pr, Br), (Me, F, i-Pr, Me), (Me, F, n-Bu, H), (Me, F, n-Bu, Cl), (Me, F, n-Bu, F), (Me, F, n-Bu, CF₃), (Me, F, n-Bu, Br), (Me, F, n-Bu, Me), (Me, F, i-Bu, H), (Me, F, i-Bu, Cl), (Me, F, i-Bu, F), (Me, F, i-Bu, CF₃), (Me, F, i-Bu, Br), (Me, F, i-Bu, Me), (Me, F, sec-Bu, H), (Me, F, sec-Bu,

Cl), (Me, F, sec-Bu, F), (Me, F, sec-Bu, CF₃), (Me, F, sec-Bu, Br), (Me, F, sec-Bu, Me),
(Me, F, n-Pen, H), (Me, F, n-Pen, Cl), (Me, F, n-Pen, F), (Me, F, n-Pen, CF₃), (Me, F,
n-Pen, Br), (Me, F, n-Pen, Me), (Me, F, c-Pen, H), (Me, F, c-Pen, Cl), (Me, F, c-Pen, F),
(Me, F, c-Pen, CF₃), (Me, F, c-Pen, Br), (Me, F, c-Pen, Me), (Me, F, n-Hex, H), (Me, F,
5 n-Hex, Cl), (Me, F, n-Hex, F), (Me, F, n-Hex, CF₃), (Me, F, n-Hex, Br), (Me, F, n-Hex,
Me), (Me, F, c-Hex, H), (Me, F, c-Hex, Cl), (Me, F, c-Hex, F), (Me, F, c-Hex, CF₃),
(Me, F, c-Hex, Br), (Me, F, c-Hex, Me), (Me, F, OH, H), (Me, F, OH, Cl), (Me, F, OH,
F), (Me, F, OH, CF₃), (Me, F, OH, Br), (Me, F, OH, Me), (Me, F, MeO, H), (Me, F,
MeO, Cl), (Me, F, MeO, F), (Me, F, MeO, CF₃), (Me, F, MeO, Br), (Me, F, MeO, Me),
10 (Me, F, EtO, H), (Me, F, EtO, Cl), (Me, F, EtO, F), (Me, F, EtO, CF₃), (Me, F, EtO, Br),
(Me, F, EtO, Me), (Me, F, n-PrO, H), (Me, F, n-PrO, Cl), (Me, F, n-PrO, F), (Me, F, n-
PrO, CF₃), (Me, F, n-PrO, Br), (Me, F, n-PrO, Me), (Me, F, PhO, H), (Me, F, PhO, Cl),
(Me, F, PhO, F), (Me, F, PhO, CF₃), (Me, F, PhO, Br), (Me, F, PhO, Me), (Me, F, BnO,
H), (Me, F, BnO, Cl), (Me, F, BnO, F), (Me, F, BnO, CF₃), (Me, F, BnO, Br), (Me, F,
15 BnO, Me), (Me, F, PhCH₂CH₂O, H), (Me, F, PhCH₂CH₂O, Cl), (Me, F, PhCH₂CH₂O, F),
(Me, F, PhCH₂CH₂O, CF₃), (Me, F, PhCH₂CH₂O, Br), (Me, F, PhCH₂CH₂O, Me), (Me, F,
CF₃, H), (Me, F, CF₃, Cl), (Me, F, CF₃, F), (Me, F, CF₃, CF₃), (Me, F, CF₃, Br), (Me, F,
CF₃, Me), (Me, F, CF₃O, H), (Me, F, CF₃O, Cl), (Me, F, CF₃O, F), (Me, F, CF₃O, CF₃),
(Me, F, CF₃O, Br), (Me, F, CF₃O, Me), (Me, F, Ph, H), (Me, F, Ph, Cl), (Me, F, Ph, F),
20 (Me, F, Ph, CF₃), (Me, F, Ph, Br), (Me, F, Ph, Me), (Me, F, 4-F-Ph, H), (Me, F, 4-F-Ph,
Cl), (Me, F, 4-F-Ph, F), (Me, F, 4-F-Ph, CF₃), (Me, F, 4-F-Ph, Br), (Me, F, 4-F-Ph, Me),
(Me, F, 4-CF₃-Ph, H), (Me, F, 4-CF₃-Ph, Cl), (Me, F, 4-CF₃-Ph, F), (Me, F, 4-CF₃-Ph,
CF₃), (Me, F, 4-CF₃-Ph, Br), (Me, F, 4-CF₃-Ph, Me), (Me, F, 4-(Me)₂N-Ph, H), (Me, F,
4-(Me)₂N-Ph, Cl), (Me, F, 4-(Me)₂N-Ph, F), (Me, F, 4-(Me)₂N-Ph, CF₃), (Me, F, 4-
25 (Me)₂N-Ph, Br), (Me, F, 4-(Me)₂N-Ph, Me), (Me, F, 4-OH-Ph, H), (Me, F, 4-OH-Ph, Cl),
(Me, F, 4-OH-Ph, F), (Me, F, 4-OH-Ph, CF₃), (Me, F, 4-OH-Ph, Br), (Me, F, 4-OH-Ph,
Me), (Me, F, 3,4-di-F-Ph, H), (Me, F, 3,4-di-F-Ph, Cl), (Me, F, 3,4-di-F-Ph, F), (Me, F,

3,4-di-F-Ph, CF₃), (Me, F, 3,4-di-F-Ph, Br), (Me, F, 3,4-di-F-Ph, Me), (Me, F, 4-
 COOH-Ph, H), (Me, F, 4-COOH-Ph, Cl), (Me, F, 4-COOH-Ph, F), (Me, F, 4-COOH-Ph,
 CF₃), (Me, F, 4-COOH-Ph, Br), (Me, F, 4-COOH-Ph, Me), (Me, F, Bn, H), (Me, F, Bn,
 Cl), (Me, F, Bn, F), (Me, F, Bn, CF₃), (Me, F, Bn, Br), (Me, F, Bn, Me), (Me, F, 4-F-Bn,
 5 H), (Me, F, 4-F-Bn, Cl), (Me, F, 4-F-Bn, F), (Me, F, 4-F-Bn, CF₃), (Me, F, 4-F-Bn, Br),
 (Me, F, 4-F-Bn, Me), (Me, F, 2-Py, H), (Me, F, 2-Py, Cl), (Me, F, 2-Py, F), (Me, F, 2-
 Py, CF₃), (Me, F, 2-Py, Br), (Me, F, 2-Py, Me), (Me, F, 3-Py, H), (Me, F, 3-Py, Cl), (Me,
 F, 3-Py, F), (Me, F, 3-Py, CF₃), (Me, F, 3-Py, Br), (Me, F, 3-Py, Me), (Me, F, 4-Py, H),
 (Me, F, 4-Py, Cl), (Me, F, 4-Py, F), (Me, F, 4-Py, CF₃), (Me, F, 4-Py, Br), (Me, F, 4-Py,
 10 Me), (Me, F, 2-Th, H), (Me, F, 2-Th, Cl), (Me, F, 2-Th, F), (Me, F, 2-Th, CF₃), (Me, F,
 2-Th, Br), (Me, F, 2-Th, Me), (Me, F, 3-Th, H), (Me, F, 3-Th, Cl), (Me, F, 3-Th, F),
 (Me, F, 3-Th, CF₃), (Me, F, 3-Th, Br), (Me, F, 3-Th, Me), (Me, F, Pyrazol-2-yl, H), (Me,
 F, Pyrazol-2-yl, Cl), (Me, F, Pyrazol-2-yl, F), (Me, F, Pyrazol-2-yl, CF₃), (Me, F,
 Pyrazol-2-yl, Br), (Me, F, Pyrazol-2-yl, Me), (Me, F, Pyrazol-3-yl, H), (Me, F,
 15 Pyrazol-3-yl, Cl), (Me, F, Pyrazol-3-yl, F), (Me, F, Pyrazol-3-yl, CF₃), (Me, F,
 Pyrazol-3-yl, Br), (Me, F, Pyrazol-3-yl, Me), (Me, F, pyrimidin-2-yl, H), (Me, F,
 pyrimidin-2-yl, Cl), (Me, F, pyrimidin-2-yl, F), (Me, F, pyrimidin-2-yl, CF₃), (Me, F,
 pyrimidin-2-yl, Br), (Me, F, pyrimidin-2-yl, Me), (Me, F, pyrimidin-4-yl, H), (Me, F,
 pyrimidin-4-yl, Cl), (Me, F, pyrimidin-4-yl, F), (Me, F, pyrimidin-4-yl, CF₃), (Me, F,
 20 pyrimidin-4-yl, Br), (Me, F, pyrimidin-4-yl, Me), (Me, F, pyrimidin-5-yl, H), (Me, F,
 pyrimidin-5-yl, Cl), (Me, F, pyrimidin-5-yl, F), (Me, F, pyrimidin-5-yl, CF₃), (Me, F,
 pyrimidin-5-yl, Br), (Me, F, pyrimidin-5-yl, Me), (Me, F, HOOCCH₂CH₂CH₂, H), (Me,
 F, HOOCCH₂CH₂CH₂, Cl), (Me, F, HOOCCH₂CH₂CH₂, F), (Me, F, HOOCCH₂CH₂CH₂,
 CF₃), (Me, F, HOOCCH₂CH₂CH₂, Br), (Me, F, HOOCCH₂CH₂CH₂, Me), (Me, F,
 25 HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, H), (Me, F, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, Cl), (Me, F,
 HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, F), (Me, F, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, CF₃), (Me, F,
 HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, Br), (Me, F, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, Me), (Me, F,

(Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂, H), (Me, F, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂, Cl), (Me, F,
 (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂, F), (Me, F, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂, CF₃), (Me, F,
 (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂, Br), (Me, F, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂, Me), (Me, F,
 (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, H), (Me, F, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Cl), (Me, F,
 5 (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, F), (Me, F, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, CF₃), (Me,
 F, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Br), (Me, F, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Me),
 (Me, F, MeOCH₂, H), (Me, F, MeOCH₂, Cl), (Me, F, MeOCH₂, F), (Me, F, MeOCH₂,
 CF₃), (Me, F, MeOCH₂, Br), (Me, F, MeOCH₂, Me), (Me, F, EtOCH₂, H), (Me, F,
 EtOCH₂, Cl), (Me, F, EtOCH₂, F), (Me, F, EtOCH₂, CF₃), (Me, F, EtOCH₂, Br), (Me, F,
 10 EtOCH₂, Me), (Me, F, EtOCH₂CH₂, H), (Me, F, EtOCH₂CH₂, Cl), (Me, F, EtOCH₂CH₂,
 F), (Me, F, EtOCH₂CH₂, CF₃), (Me, F, EtOCH₂CH₂, Br), (Me, F, EtOCH₂CH₂, Me), (Me,
 F, MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, H), (Me, F, MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Cl), (Me, F,
 MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, F), (Me, F, MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, CF₃), (Me, F,
 MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Br), (Me, F, MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Me), (Me, F, MeOCH₂CH₂,
 15 H), (Me, F, MeOCH₂CH₂, Cl), (Me, F, MeOCH₂CH₂, F), (Me, F, MeOCH₂CH₂, CF₃),
 (Me, F, MeOCH₂CH₂, Br), (Me, F, MeOCH₂CH₂, Me), (Me, F, HOCH₂, H), (Me, F,
 HOCH₂, Cl), (Me, F, HOCH₂, F), (Me, F, HOCH₂, CF₃), (Me, F, HOCH₂, Br), (Me, F,
 HOCH₂, Me), (Me, F, HOCH₂CH₂, H), (Me, F, HOCH₂CH₂, Cl), (Me, F, HOCH₂CH₂, F),
 (Me, F, HOCH₂CH₂, CF₃), (Me, F, HOCH₂CH₂, Br), (Me, F, HOCH₂CH₂, Me), (Me, F,
 20 HOCH₂CH₂CH₂, H), (Me, F, HOCH₂CH₂CH₂, Cl), (Me, F, HOCH₂CH₂CH₂, F), (Me, F,
 HOCH₂CH₂CH₂, CF₃), (Me, F, HOCH₂CH₂CH₂, Br), (Me, F, HOCH₂CH₂CH₂, Me), (Me,
 F, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, H), (Me, F, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, Cl), (Me, F,
 HOCH₂CH₂CH₂CH₂, F), (Me, F, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, CF₃), (Me, F, HOCH₂CH₂CH₂CH₂,
 Br), (Me, F, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, Me), (Me, F, HOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, H), (Me, F,
 25 HOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Cl), (Me, F, HOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, F), (Me, F,
 HOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, CF₃), (Me, F, HOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Br), (Me, F,
 HOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Me), (Me, F, HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, H), (Me, F,

HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Cl), (Me, F, HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, F), (Me, F,
 HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, CF₃), (Me, F, HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Br), (Me, F,
 HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Me), (Me, F, (Me)₂N, H), (Me, F, (Me)₂N, Cl), (Me, F, (Me)₂N,
 F), (Me, F, (Me)₂N, CF₃), (Me, F, (Me)₂N, Br), (Me, F, (Me)₂N, Me), (Me, F,
 5 piperidin-4-yl-methyl, H), (Me, F, piperidin-4-yl-methyl, Cl), (Me, F, piperidin-4-yl-
 methyl, F), (Me, F, piperidin-4-yl-methyl, CF₃), (Me, F, piperidin-4-yl-methyl, Br),
 (Me, F, piperidin-4-yl-methyl, Me), (Me, F, cyclohexylmethyl, H), (Me, F,
 cyclohexylmethyl, Cl), (Me, F, cyclohexylmethyl, F), (Me, F, cyclohexylmethyl, CF₃),
 (Me, F, cyclohexylmethyl, Br), (Me, F, cyclohexylmethyl, Me), (Me, Cl, H, H), (Me, Cl,
 10 H, Cl), (Me, Cl, H, F), (Me, Cl, H, CF₃), (Me, Cl, H, Br), (Me, Cl, H, Me), (Me, Cl, F,
 H), (Me, Cl, F, Cl), (Me, Cl, F, F), (Me, Cl, F, CF₃), (Me, Cl, F, Br), (Me, Cl, F, Me),
 (Me, Cl, Cl, H), (Me, Cl, Cl, Cl), (Me, Cl, Cl, F), (Me, Cl, Cl, CF₃), (Me, Cl, Cl, Br),
 (Me, Cl, Cl, Me), (Me, Cl, Me, H), (Me, Cl, Me, Cl), (Me, Cl, Me, F), (Me, Cl, Me,
 CF₃), (Me, Cl, Me, Br), (Me, Cl, Me, Me), (Me, Cl, Et, H), (Me, Cl, Et, Cl), (Me, Cl, Et,
 15 F), (Me, Cl, Et, CF₃), (Me, Cl, Et, Br), (Me, Cl, Et, Me), (Me, Cl, n-Pr, H), (Me, Cl, n-
 Pr, Cl), (Me, Cl, n-Pr, F), (Me, Cl, n-Pr, CF₃), (Me, Cl, n-Pr, Br), (Me, Cl, n-Pr, Me),
 (Me, Cl, c-Pr, H), (Me, Cl, c-Pr, Cl), (Me, Cl, c-Pr, F), (Me, Cl, c-Pr, CF₃), (Me, Cl,
 c-Pr, Br), (Me, Cl, c-Pr, Me), (Me, Cl, i-Pr, H), (Me, Cl, i-Pr, Cl), (Me, Cl, i-Pr, F),
 (Me, Cl, i-Pr, CF₃), (Me, Cl, i-Pr, Br), (Me, Cl, i-Pr, Me), (Me, Cl, n-Bu, H), (Me, Cl,
 20 n-Bu, Cl), (Me, Cl, n-Bu, F), (Me, Cl, n-Bu, CF₃), (Me, Cl, n-Bu, Br), (Me, Cl, n-Bu,
 Me), (Me, Cl, i-Bu, H), (Me, Cl, i-Bu, Cl), (Me, Cl, i-Bu, F), (Me, Cl, i-Bu, CF₃), (Me,
 Cl, i-Bu, Br), (Me, Cl, i-Bu, Me), (Me, Cl, sec-Bu, H), (Me, Cl, sec-Bu, Cl), (Me, Cl,
 sec-Bu, F), (Me, Cl, sec-Bu, CF₃), (Me, Cl, sec-Bu, Br), (Me, Cl, sec-Bu, Me), (Me, Cl,
 n-Pen, H), (Me, Cl, n-Pen, Cl), (Me, Cl, n-Pen, F), (Me, Cl, n-Pen, CF₃), (Me, Cl, n-Pen,
 25 Br), (Me, Cl, n-Pen, Me), (Me, Cl, c-Pen, H), (Me, Cl, c-Pen, Cl), (Me, Cl, c-Pen, F),
 (Me, Cl, c-Pen, CF₃), (Me, Cl, c-Pen, Br), (Me, Cl, c-Pen, Me), (Me, Cl, n-Hex, H), (Me,
 Cl, n-Hex, Cl), (Me, Cl, n-Hex, F), (Me, Cl, n-Hex, CF₃), (Me, Cl, n-Hex, Br), (Me, Cl,

n-Hex, Me), (Me, Cl, c-Hex, H), (Me, Cl, c-Hex, Cl), (Me, Cl, c-Hex, F), (Me, Cl, c-
 Hex, CF₃), (Me, Cl, c-Hex, Br), (Me, Cl, c-Hex, Me), (Me, Cl, OH, H), (Me, Cl, OH,
 Cl), (Me, Cl, OH, F), (Me, Cl, OH, CF₃), (Me, Cl, OH, Br), (Me, Cl, OH, Me), (Me, Cl,
 MeO, H), (Me, Cl, MeO, Cl), (Me, Cl, MeO, F), (Me, Cl, MeO, CF₃), (Me, Cl, MeO, Br),
 5 (Me, Cl, MeO, Me), (Me, Cl, EtO, H), (Me, Cl, EtO, Cl), (Me, Cl, EtO, F), (Me, Cl, EtO,
 CF₃), (Me, Cl, EtO, Br), (Me, Cl, EtO, Me), (Me, Cl, n-PrO, H), (Me, Cl, n-PrO, Cl),
 (Me, Cl, n-PrO, F), (Me, Cl, n-PrO, CF₃), (Me, Cl, n-PrO, Br), (Me, Cl, n-PrO, Me),
 (Me, Cl, PhO, H), (Me, Cl, PhO, Cl), (Me, Cl, PhO, F), (Me, Cl, PhO, CF₃), (Me, Cl,
 PhO, Br), (Me, Cl, PhO, Me), (Me, Cl, BnO, H), (Me, Cl, BnO, Cl), (Me, Cl, BnO, F),
 10 (Me, Cl, BnO, CF₃), (Me, Cl, BnO, Br), (Me, Cl, BnO, Me), (Me, Cl, PhCH₂CH₂O, H),
 (Me, Cl, PhCH₂CH₂O, Cl), (Me, Cl, PhCH₂CH₂O, F), (Me, Cl, PhCH₂CH₂O, CF₃), (Me,
 Cl, PhCH₂CH₂O, Br), (Me, Cl, PhCH₂CH₂O, Me), (Me, Cl, CF₃, H), (Me, Cl, CF₃, Cl),
 (Me, Cl, CF₃, F), (Me, Cl, CF₃, CF₃), (Me, Cl, CF₃, Br), (Me, Cl, CF₃, Me), (Me, Cl,
 CF₃O, H), (Me, Cl, CF₃O, Cl), (Me, Cl, CF₃O, F), (Me, Cl, CF₃O, CF₃), (Me, Cl, CF₃O,
 15 Br), (Me, Cl, CF₃O, Me), (Me, Cl, Ph, H), (Me, Cl, Ph, Cl), (Me, Cl, Ph, F), (Me, Cl, Ph,
 CF₃), (Me, Cl, Ph, Br), (Me, Cl, Ph, Me), (Me, Cl, 4-F-Ph, H), (Me, Cl, 4-F-Ph, Cl),
 (Me, Cl, 4-F-Ph, F), (Me, Cl, 4-F-Ph, CF₃), (Me, Cl, 4-F-Ph, Br), (Me, Cl, 4-F-Ph, Me),
 (Me, Cl, 4-CF₃-Ph, H), (Me, Cl, 4-CF₃-Ph, Cl), (Me, Cl, 4-CF₃-Ph, F), (Me, Cl, 4-CF₃-
 Ph, CF₃), (Me, Cl, 4-CF₃-Ph, Br), (Me, Cl, 4-CF₃-Ph, Me), (Me, Cl, 4-(Me)₂N-Ph, H),
 20 (Me, Cl, 4-(Me)₂N-Ph, Cl), (Me, Cl, 4-(Me)₂N-Ph, F), (Me, Cl, 4-(Me)₂N-Ph, CF₃), (Me,
 Cl, 4-(Me)₂N-Ph, Br), (Me, Cl, 4-(Me)₂N-Ph, Me), (Me, Cl, 4-OH-Ph, H), (Me, Cl, 4-
 OH-Ph, Cl), (Me, Cl, 4-OH-Ph, F), (Me, Cl, 4-OH-Ph, CF₃), (Me, Cl, 4-OH-Ph, Br),
 (Me, Cl, 4-OH-Ph, Me), (Me, Cl, 3,4-di-F-Ph, H), (Me, Cl, 3,4-di-F-Ph, Cl), (Me, Cl,
 3,4-di-F-Ph, F), (Me, Cl, 3,4-di-F-Ph, CF₃), (Me, Cl, 3,4-di-F-Ph, Br), (Me, Cl, 3,4-di-
 25 F-Ph, Me), (Me, Cl, 4-COOH-Ph, H), (Me, Cl, 4-COOH-Ph, Cl), (Me, Cl, 4-COOH-Ph,
 F), (Me, Cl, 4-COOH-Ph, CF₃), (Me, Cl, 4-COOH-Ph, Br), (Me, Cl, 4-COOH-Ph, Me),
 (Me, Cl, Bn, H), (Me, Cl, Bn, Cl), (Me, Cl, Bn, F), (Me, Cl, Bn, CF₃), (Me, Cl, Bn, Br),

(Me, Cl, Bn, Me), (Me, Cl, 4-F-Bn, H), (Me, Cl, 4-F-Bn, Cl), (Me, Cl, 4-F-Bn, F), (Me, Cl, 4-F-Bn, CF₃), (Me, Cl, 4-F-Bn, Br), (Me, Cl, 4-F-Bn, Me), (Me, Cl, 2-Py, H), (Me, Cl, 2-Py, Cl), (Me, Cl, 2-Py, F), (Me, Cl, 2-Py, CF₃), (Me, Cl, 2-Py, Br), (Me, Cl, 2-Py, Me), (Me, Cl, 3-Py, H), (Me, Cl, 3-Py, Cl), (Me, Cl, 3-Py, F), (Me, Cl, 3-Py, CF₃), (Me, Cl, 3-Py, Br), (Me, Cl, 3-Py, Me), (Me, Cl, 4-Py, H), (Me, Cl, 4-Py, Cl), (Me, Cl, 4-Py, F), (Me, Cl, 4-Py, CF₃), (Me, Cl, 4-Py, Br), (Me, Cl, 4-Py, Me), (Me, Cl, 2-Th, H), (Me, Cl, 2-Th, Cl), (Me, Cl, 2-Th, F), (Me, Cl, 2-Th, CF₃), (Me, Cl, 2-Th, Br), (Me, Cl, 2-Th, Me), (Me, Cl, 3-Th, H), (Me, Cl, 3-Th, Cl), (Me, Cl, 3-Th, F), (Me, Cl, 3-Th, CF₃), (Me, Cl, 3-Th, Br), (Me, Cl, 3-Th, Me), (Me, Cl, Pyrazol-2-yl, H), (Me, Cl, Pyrazol-2-yl, Cl), (Me, Cl, Pyrazol-2-yl, F), (Me, Cl, Pyrazol-2-yl, CF₃), (Me, Cl, Pyrazol-2-yl, Br), (Me, Cl, Pyrazol-2-yl, Me), (Me, Cl, Pyrazol-3-yl, H), (Me, Cl, Pyrazol-3-yl, Cl), (Me, Cl, Pyrazol-3-yl, F), (Me, Cl, Pyrazol-3-yl, CF₃), (Me, Cl, Pyrazol-3-yl, Br), (Me, Cl, Pyrazol-3-yl, Me), (Me, Cl, pyrimidin-2-yl, H), (Me, Cl, pyrimidin-2-yl, Cl), (Me, Cl, pyrimidin-2-yl, F), (Me, Cl, pyrimidin-2-yl, CF₃), (Me, Cl, pyrimidin-2-yl, Br), (Me, Cl, pyrimidin-2-yl, Me), (Me, Cl, pyrimidin-4-yl, H), (Me, Cl, pyrimidin-4-yl, Cl), (Me, Cl, pyrimidin-4-yl, F), (Me, Cl, pyrimidin-4-yl, CF₃), (Me, Cl, pyrimidin-4-yl, Br), (Me, Cl, pyrimidin-4-yl, Me), (Me, Cl, pyrimidin-5-yl, H), (Me, Cl, pyrimidin-5-yl, Cl), (Me, Cl, pyrimidin-5-yl, F), (Me, Cl, pyrimidin-5-yl, CF₃), (Me, Cl, pyrimidin-5-yl, Br), (Me, Cl, pyrimidin-5-yl, Me), (Me, Cl, HOOCCH₂CH₂CH₂, H), (Me, Cl, HOOCCH₂CH₂CH₂, Cl), (Me, Cl, HOOCCH₂CH₂CH₂, F), (Me, Cl, HOOCCH₂CH₂CH₂, CF₃), (Me, Cl, HOOCCH₂CH₂CH₂, Br), (Me, Cl, HOOCCH₂CH₂CH₂, Me), (Me, Cl, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, H), (Me, Cl, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, Cl), (Me, Cl, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, F), (Me, Cl, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, CF₃), (Me, Cl, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, Br), (Me, Cl, HOOCCH₂CH₂CH₂CH₂, Me), (Me, Cl, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂, H), (Me, Cl, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂, Cl), (Me, Cl, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂, F), (Me, Cl, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂, CF₃), (Me, Cl, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂, Br), (Me, Cl, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂, Me), (Me, Cl,

(Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, H), (Me, Cl, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Cl), (Me,
 Cl, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, F), (Me, Cl, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, CF₃),
 (Me, Cl, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Br), (Me, Cl, (Me)₂NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂,
 Me), (Me, Cl, MeOCH₂, H), (Me, Cl, MeOCH₂, Cl), (Me, Cl, MeOCH₂, F), (Me, Cl,
 5 MeOCH₂, CF₃), (Me, Cl, MeOCH₂, Br), (Me, Cl, MeOCH₂, Me), (Me, Cl, EtOCH₂, H),
 (Me, Cl, EtOCH₂, Cl), (Me, Cl, EtOCH₂, F), (Me, Cl, EtOCH₂, CF₃), (Me, Cl, EtOCH₂,
 Br), (Me, Cl, EtOCH₂, Me), (Me, Cl, EtOCH₂CH₂, H), (Me, Cl, EtOCH₂CH₂, Cl), (Me,
 Cl, EtOCH₂CH₂, F), (Me, Cl, EtOCH₂CH₂, CF₃), (Me, Cl, EtOCH₂CH₂, Br), (Me, Cl,
 EtOCH₂CH₂, Me), (Me, Cl, MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, H), (Me, Cl, MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂,
 10 Cl), (Me, Cl, MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, F), (Me, Cl, MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, CF₃), (Me, Cl,
 MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Br), (Me, Cl, MeOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Me), (Me, Cl,
 MeOCH₂CH₂, H), (Me, Cl, MeOCH₂CH₂, Cl), (Me, Cl, MeOCH₂CH₂, F), (Me, Cl,
 MeOCH₂CH₂, CF₃), (Me, Cl, MeOCH₂CH₂, Br), (Me, Cl, MeOCH₂CH₂, Me), (Me, Cl,
 HOCH₂, H), (Me, Cl, HOCH₂, Cl), (Me, Cl, HOCH₂, F), (Me, Cl, HOCH₂, CF₃), (Me, Cl,
 15 HOCH₂, Br), (Me, Cl, HOCH₂, Me), (Me, Cl, HOCH₂CH₂, H), (Me, Cl, HOCH₂CH₂, Cl),
 (Me, Cl, HOCH₂CH₂, F), (Me, Cl, HOCH₂CH₂, CF₃), (Me, Cl, HOCH₂CH₂, Br), (Me, Cl,
 HOCH₂CH₂, Me), (Me, Cl, HOCH₂CH₂CH₂, H), (Me, Cl, HOCH₂CH₂CH₂, Cl), (Me, Cl,
 HOCH₂CH₂CH₂, F), (Me, Cl, HOCH₂CH₂CH₂, CF₃), (Me, Cl, HOCH₂CH₂CH₂, Br), (Me,
 Cl, HOCH₂CH₂CH₂, Me), (Me, Cl, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, H), (Me, Cl,
 20 HOCH₂CH₂CH₂CH₂, Cl), (Me, Cl, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, F), (Me, Cl, HOCH₂CH₂CH₂CH₂,
 CF₃), (Me, Cl, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, Br), (Me, Cl, HOCH₂CH₂CH₂CH₂, Me), (Me, Cl,
 HOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, H), (Me, Cl, HOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Cl), (Me, Cl,
 HOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, F), (Me, Cl, HOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, CF₃), (Me, Cl,
 HOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Br), (Me, Cl, HOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, Me), (Me, Cl,
 25 HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, H), (Me, Cl, HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Cl), (Me, Cl,
 HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, F), (Me, Cl, HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, CF₃), (Me, Cl,
 HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Br), (Me, Cl, HOCH₂CH₂OCH₂CH₂, Me), (Me, Cl, (Me)₂N, H),

(Me, Cl, (Me)₂N, Cl), (Me, Cl, (Me)₂N, F), (Me, Cl, (Me)₂N, CF₃), (Me, Cl, (Me)₂N, Br),
(Me, Cl, (Me)₂N, Me), (Me, Cl, piperidin-4-yl-methyl, H), (Me, Cl, piperidin-4-yl-
methyl, Cl), (Me, Cl, piperidin-4-yl-methyl, F), (Me, Cl, piperidin-4-yl-methyl, CF₃),
(Me, Cl, piperidin-4-yl-methyl, Br), (Me, Cl, piperidin-4-yl-methyl, Me), (Me, Cl,
5 cyclohexylmethyl, H), (Me, Cl, cyclohexylmethyl, Cl), (Me, Cl, cyclohexylmethyl, F),
(Me, Cl, cyclohexylmethyl, CF₃), (Me, Cl, cyclohexylmethyl, Br), (Me, Cl,
cyclohexylmethyl, Me)

試験例

試験例 1 トロンボポエチン (TPO) の単離と精製

10 ヒト TPO は、R&D Systems 社より購入した。

試験例 2 TPO 受容体応答性

本化合物の TPO 受容体応答性を、コリンスらの J. Cell. Physiol., 137: 293-298
(1988)に記載されている方法に準じてヒト TPO 受容体遺伝子を BaF-B03 細胞に導
15 入して作成した、TPO 依存性細胞株 BaF/hTPOR を用いて測定した。トロンボポ
エチン受容体をコードする遺伝子の塩基配列は、ビゴンらの Proc. Natl. Acad. Sci.
89:5640-5644 (1992)に記載されている。なお親株である BaF-B03 細胞には TPO は
応答しない。10%WEHI-3 培養液を添加した RPMI 培地にて増殖させた BAF/hTPOR
細胞を PBS で 1 回洗浄後、WHEHI-3 培養液を添加していない RPMI 培地に懸濁し、
20 96 穴マイクロプレートに細胞を 5x10⁴/ウェルになるように播種して、本化合物あ
るいは TPO を添加した。5%CO₂ 雰囲気下で 37℃、20 時間培養した後に、細胞増
殖判定試薬である WST-1 試薬 (宝酒造社製) を添加し、4 時間後に 450nm の吸収
を測定した。ED₅₀ 値をヒト TPO の半最大応答性を示す化合物の濃度とし、そ
れぞれの化合物の ED₅₀ 値を表 14 に示した。

表 1 4

化合物 No.	ED ₅₀ (μ M)	化合物 No.	ED ₅₀ (μ M)	化合物 No.	ED ₅₀ (μ M)	化合物 No.	ED ₅₀ (μ M)
A-1	0.040	A-21	0.208	B-18	0.072	C-5	0.880
A-2	0.376	A-22	0.190	B-19	0.048	C-6	1.71
A-3	0.965	B-1	0.069	B-20	0.068	C-7	5.67
A-4	0.148	B-2	0.214	B-21	0.060	C-8	16.6
A-5	0.165	B-3	0.219	B-22	0.064	D-1	0.021
A-6	0.210	B-4	0.110	B-23	0.045	D-2	0.019
A-7	0.250	B-5	0.056	B-24	0.053	D-3	0.37
A-8	2.284	B-6	0.066	B-25	0.038	D-4	0.25
A-9	0.306	B-7	0.280	B-26	0.025	D-5	0.21
A-10	0.141	B-8	0.120	B-27	0.024	D-6	2.54
A-11	0.552	B-9	0.0281	B-28	0.023	D-7	0.045
A-12	0.214	B-10	0.048	B-29	0.049	D-8	1.93
A-13	0.270	B-11	0.066	B-30	0.142	D-9	0.054
A-14	0.230	B-12	0.074	B-31	0.104	E-1	16.52
A-15	0.240	B-13	0.342	B-32	0.096	E-2	0.960
A-16	0.230	B-14	0.042	C-1	0.595	E-3	0.120
A-17	0.023	B-15	0.059	C-2	0.071		
A-18	0.043	B-16	0.098	C-3	0.995		
A-20	1.580	B-17	0.146	C-4	0.567		

製剤例

製剤例 1

以下の成分を含有する顆粒剤を製造する。

5	成分	式 (I) で表わされる化合物	10 mg
		乳糖	700 mg
		コーンスターチ	274 mg
		<u>HPC-L</u>	<u>16 mg</u>
			1000 mg

- 10 式 (I) で表わされる化合物と乳糖を 60 メッシュのふるいに通す。コーンスターチを 120 メッシュのふるいに通す。これらを V 型混合機にて混合する。混合末に HPC-L (低粘度ヒドロキシプロピルセルロース) 水溶液を添加し、練合、造粒 (押し出し造粒 孔径 0.5 ~ 1 mm) したのち、乾燥する。得られた乾燥顆粒を振動ふるい (12 / 60 メッシュ) で櫛過し顆粒剤を得る。

15 製剤例 2

以下の成分を含有するカプセル充填用散剤を製造する。

	成分	式 (I) で表わされる化合物	10 mg
		乳糖	79 mg
		コーンスターチ	10 mg
20		<u>ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>1 mg</u>
			100 mg

- 式 (I) で表わされる化合物、乳糖を 60 メッシュのふるいに通す。コーンスターチは 120 メッシュのふるいに通す。これらとステアリン酸マグネシウムを V 型混合機にて混合する。10 倍散 100 mg を 5 号硬ゼラチンカプセルに充填する。
- 25

製剤例 3

以下の成分を含有するカプセル充填用顆粒剤を製造する。

成分	式 (I) で表わされる化合物	15 mg
	乳糖	90 mg
	コーンスターチ	42 mg
	<u>HPC-L</u>	<u>3 mg</u>

5 150 mg

式 (I) で表わされる化合物、乳糖を 60 メッシュのふるいに通す。コーンスターチを 120 メッシュのふるいに通す。これらを混合し、混合末に HPC-L 溶液を添加して練合、造粒、乾燥する。得られた乾燥顆粒を整粒後、その 150 mg を 4 号硬ゼラチンカプセルに充填する。

10 製剤例 4

以下の成分を含有する錠剤を製造する。

成分	式 (I) で表わされる化合物	10 mg
	乳糖	90 mg
	微結晶セルロース	30 mg
15	CMC-Na	15 mg
	<u>ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>5 mg</u>

150 mg

式 (I) で表わされる化合物、乳糖、微結晶セルロース、CMC-Na (カルボキシメチルセルロース ナトリウム塩) を 60 メッシュのふるいに通し、混合
20 する。混合末にステアリン酸マグネシウム混合し、製錠用混合末を得る。本混合末を直打し、150 mg の錠剤を得る。

製剤例 5

静脈用製剤は次のように製造する：

	式 (I) で表わされる化合物	100 mg
25	飽和脂肪酸グリセリド	1000 ml

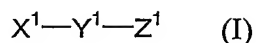
上記成分の溶液は通常、1 分間に 1 ml の速度で患者に静脈内投与される。

産業上の利用可能性

本発明化合物は、トロンボポエチンアゴニスト作用を有し、血小板減少症等の血小板数の異常を伴う血液疾患の治療または予防剤として有効に機能し得ることを見出した。

請求の範囲

1. 一般式 (I) :



5 [式中、 X^1 は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールアルキル；

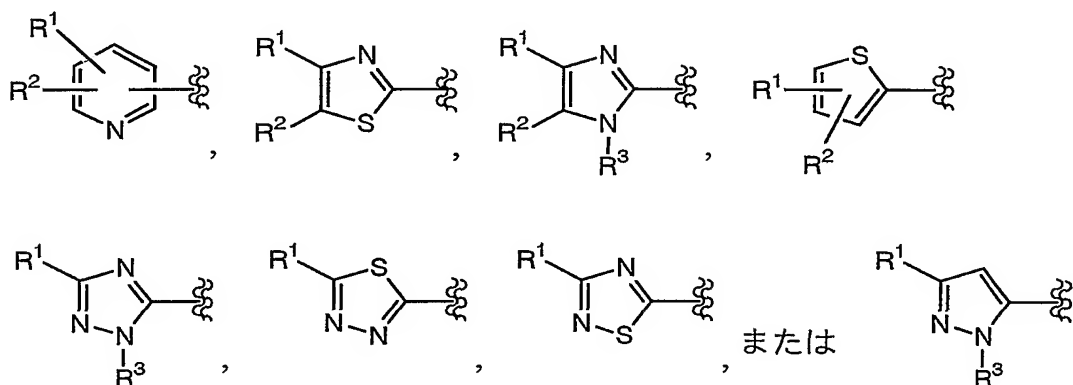
Y^1 は $-NR^A CO-(CR^C R^D)_{0-2}-$ 、 $-NR^A CO-(CH_2)_{0-2}-V-$ 、
 $-NR^A CO-CR^C=CR^D-$ 、 $-V-(CH_2)_{1-5}-NR^A CO-(CH_2)_{0-2}-$ 、
 $-V-(CH_2)_{1-5}-CONR^A-(CH_2)_{0-2}-$ 、 $-CONR^A-(CH_2)_{0-2}-$ 、
 $10 -(CH_2)_{0-2}-NR^A-SO_2-(CH_2)_{0-2}-$ 、 $-(CH_2)_{0-2}-SO_2-NR^A-(CH_2)_{0-2}-$ 、 $-NR^A-(CH_2)_{0-2}-$ 、 $-NR^A-CO-NR^A-$ 、 $-NR^A-CS-NR^A-$ 、 $-N=C(-SR^A)-NR^A-$ 、 $-NR^A CSNR^A CO-$ 、 $-N=C(-SR^A)-NR^A CO-$ 、 $-NR^A-(CH_2)_{1-2}-NR^A-CO-$ 、
 $15 -NR^A CONR^A NR^B CO-$ 、または $-N=C(-NR^A R^A)-NR^A CO-$ (式中、 R^A はそれぞれ独立して水素原子または低級アルキル； R^B は水素原子またはフェニル； R^C および R^D はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルキルオキシ、置換されていてもよい低級アルキルチオ、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルキニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよい非芳香族複素環基、または置換されていてもよいアミノ； V は酸素原子または硫黄原子)；

25 Z^1 は置換基を有していてもよい炭素環および置換基を有していてもよい複素環から選択される同一または異なる2つの環が縮合した縮合環式基]で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれら

の溶媒和物を有効成分として含有するトロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物。

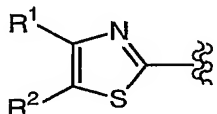
2. X^1 が置換されていてもよいヘテロアリールである請求の範囲第1項記載のトロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物。

5 3. X^1 が式：



(式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ独立して水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロゲン、置換されていてもよいアミノカルボニル、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいアリール； R^3 は水素原子または置換されていてもよい低級アルキル)で示される基である請求の範囲第1項記載のトロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物。

4. X^1 が式：



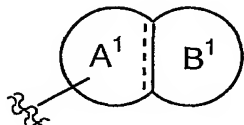
15 (式中、 R^1 および R^2 は請求の範囲第3項と同意義)で示される基である請求の範囲第1項記載のトロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物。

5. Y^1 が $-NHCO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-NHCO-CH=CH-$ 、または $-NH-SO_2-$ である請求の範囲第1項～第4項のいずれかに記載のトロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物。

20 6. Y^1 が $-NHCO-$ である請求の範囲第1項～第4項のいずれかに記載の

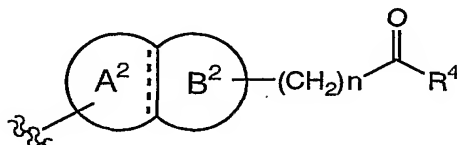
トロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物。

7. Z^1 が式：



(式中、 A^1 環および B^1 環はそれぞれ独立して置換されていてもよい C 5 - C 7 シクロアルカン、置換されていてもよい C 5 - C 7 シクロアルケン、置換されていてもよいベンゼン環、または任意に選ばれる、酸素原子、硫黄原子もしくは窒素原子を環内に 1 個以上含む置換されていてもよい 5 ~ 7 員の複素環；
破線 (---) は結合の存在または非存在を表わす) で示される基である請求の範囲
第 1 項 ~ 第 6 項のいずれかに記載のトロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有
10 する医薬組成物。

8. Z^1 が式：



[式中、 A^2 環および B^2 環はそれぞれ独立して置換基群 A から選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよい以下に示す環式基、
15 環式基：C 5 - C 7 シクロアルカン、C 5 - C 7 シクロアルケン、ベンゼン環、および任意に選ばれる、酸素原子、硫黄原子もしくは窒素原子を環内に 1 個以上含む 5 ~ 7 員の複素環、
置換基群 A：低級アルキル、ハロゲン、ハロ低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、ハロ低級アルキルオキシ、メチレンおよびオキシ；
20 R^4 はヒドロキシ、低級アルキルオキシ、または置換されていてもよいアミノ；
 n は 0 ~ 4 の整数；

破線 (---) は結合の存在または非存在を表わす] で示される基である請求の範囲
第 1 項 ~ 第 7 項のいずれかに記載のトロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有

する医薬組成物。

9. Z^1 が $-(CH_2)_nCOR^4$ （式中、 n および R^4 は請求の範囲第8項と同意義）で置換されており、さらに低級アルキル、ハロゲン、ハロ低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、ハロ低級アルキルオキシ、メチレンおよび／

5 またはオキソで置換されていてもよい以下に示す縮合環式基、

縮合環式基：ナフチル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、およびベンゾチエニル、

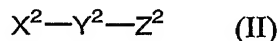
である請求の範囲第1項～第8項のいずれかに記載のトロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物。

10 10. 血小板産生調節剤である請求の範囲第1項～第9項のいずれかに記載のトロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物。

11. 血小板産生を調節するための医薬を製造するための請求の範囲第1項～第9項のいずれかに記載の化合物の使用。

12. 請求の範囲第1項～第9項のいずれかに記載の化合物の治療上効果を示す量を人を含む哺乳動物に投与することからなる、哺乳動物の血小板産生を調節する方法。

13. 一般式 (II) :



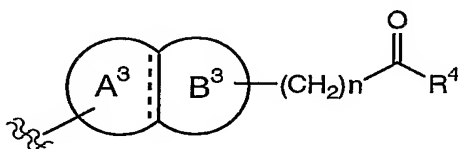
[式中、 X^2 は置換されていてもよい5員ヘテロアリアルまたは置換されてい

20 もよいピリジル；

Y^2 は $-NR^A CO - (CH_2)_{0-2} -$ 、 $-NR^A CO - (CH_2)_{0-2} - V -$ 、 $-NR^A CO - CR^C = CR^D -$ 、 $-V - (CH_2)_{1-5} - NR^A CO - (CH_2)_{0-2} -$ 、 $-V - (CH_2)_{1-5} - CONR^A - (CH_2)_{0-2} -$ 、 $-CONR^A - (CH_2)_{0-2} -$ 、 $-(CH_2)_{0-2} - NR^A - SO_2 - (CH_2)_{0-2} -$ 、 $-(CH_2)_{0-2} - SO_2 - NR^A - (CH_2)_{0-2} -$ 、 $-NR^A - (CH_2)_{0-2} -$ 、 $-NR^A - CO - NR^A -$ 、 $-NR^A - CS - NR^A -$ 、 $-N = C (-SR^A) - NR^A -$ 、 $-NR^A CSNR^A CO -$ 、 $-N = C (-SR^A) - NR^A CO -$ 、 $-NR^A$

- $-(CH_2)_{1-2}-NR^A-CO-$ 、 $-NR^ACONR^ANR^BCO-$ 、または $-N=C(-NR^AR^A)-NR^ACO-$ （式中、 R^A はそれぞれ独立して水素原子または低級アルキル； R^B は水素原子またはフェニル； R^C および R^D はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルキルオキシ、置換されていてもよい低級アルキルチオ、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルキニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよい非芳香族複素環基、または置換されていてもよいアミノ； V は酸素原子または硫黄原子）；

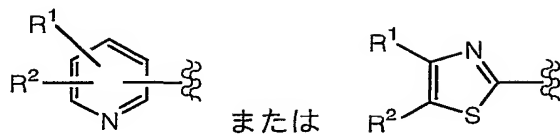
Z^2 は式：



- （式中、 A^3 および B^3 環はそれぞれ独立して以下に示す置換されていてもよい環式基、
- 15 環式基：C5-C7シクロアルカン、C5-C7シクロアルケン、ベンゼン環、および任意に選ばれる、酸素原子、硫黄原子もしくは窒素原子を環内に1個以上含む5～7員の複素環；
- R^4 はヒドロキシ、低級アルキルオキシ、または置換されていてもよいアミノ；
 n は0～4の整数；
- 20 破線（---）は結合の存在または非存在を表わす）；

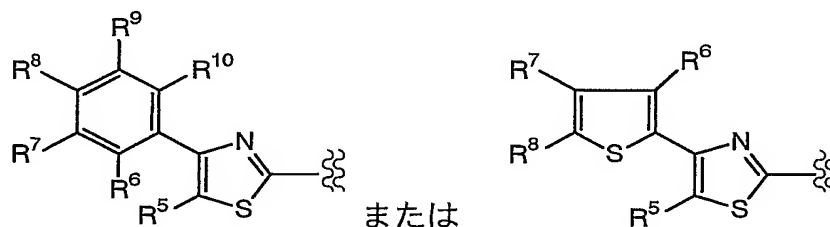
ただし、 B^3 環が環内に窒素原子を有する時は、 $-(CH_2)_nC(=O)R^4$ は窒素原子上では置換しない]で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

14. X^2 が式：



(式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ独立して水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロゲン、置換されていてもよいアミノカルボニル、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいアリール) で示される基である請求の範囲第 13 項記載の化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

15. X^2 が式：



(式中、 R^5 は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロゲン、または置換されていてもよいアミノカルボニル；

R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、および R^{10} はそれぞれ独立して水素原子、置換基群 B から選択される 1 以上の置換基によって置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、置換基群 B から選択される 1 以上の置換基によって置換されていてもよいアルキルオキシ、アルキルチオ、ハロゲン、置換基群 C から選択される 1 以上の置換基によって置換されていてもよいフェニル、置換基群 C から選択される 1 以上の置換基によって置換されていてもよいヘテロアリール、または置換基群 C から選択される 1 以上の置換基によって置換されていてもよい非芳香族複素環基、置換基群 B：シクロアルキル、ヒドロキシ、アルキルオキシ、ハロゲン、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、置換されていてもよいアミノ、置換基群 C から選択される 1 以上の置換基によって置換され

ていてもよいフェニル、非芳香族複素環基、およびヘテロアリール、
置換基群 C：ヒドロキシ、アルキル、ハロゲン、ハロ低級アルキル、カルボキシ、
低級アルキルオキシカルボニル、アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、
非芳香族複素環基、およびヘテロアリール；

- 5 R^5 および R^6 は一緒になって $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、または $-SCH_2-$ を形成してもよい；

R^7 および R^8 は一緒になって $-(CH_2)_3-$ または $-(CH_2)_4-$ を形成してもよい) で示される基である請求の範囲第 13 項記載の化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

- 10 16. Y^2 が $-NHCO-$ 、 $-CONH-$ 、または $-NH SO_2-$ である請求の範囲第 13 項～第 15 項のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

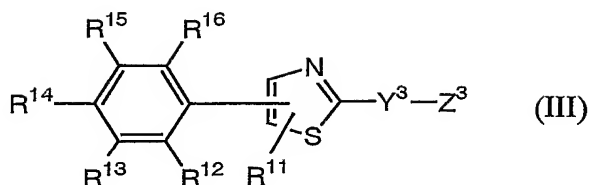
17. Z^2 における A^3 および B^3 環がそれぞれベンゼン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロペンテン、シクロヘキセン、ピロール、ピロリジン、フラン、
15 ン、テトラヒドロフラン、チオフェン、オキサゾール、チアゾール、ピリジン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、オキセピン、オキセパンから選択される環である請求の範囲第 13 項～第 16 のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

18. Z^2 が $-(CH_2)_n CO R^4$ (式中、 n および R^4 は請求の範囲第 13 項
20 と同意義) で置換されており、さらに低級アルキル、ハロゲン、ハロ低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、ハロ低級アルキルオキシ、メチレンおよび/またはオキソで置換されていてもよい以下に示す縮合環式基、

縮合環式基：ナフチル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、またはベンゾチエニル、

- 25 である請求の範囲第 13 項～第 17 項のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

19. 一般式 (III)：



[式中、 R^{11} は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロゲン、または置換されていてもよいアミノカルボニル；

- 5 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、および R^{16} はそれぞれ独立して水素原子、置換基群Bから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、置換基群Bから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよいアルキルオキシ、アルキルチオ、ハロゲン、置換基群Cから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよいフェニル、置換基群Cから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよいヘテロアリール、または置換基群Cから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよい非芳香族複素環基、

置換基群B：シクロアルキル、ヒドロキシ、アルキルオキシ、ハロゲン、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、置換されていてもよいアミノ、置換基群Cから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよいフェニル、非芳香族複素環基、およびヘテロアリール、

置換基群C：ヒドロキシ、アルキル、ハロゲン、ハロ低級アルキル、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、非芳香族複素環基、およびヘテロアリール；

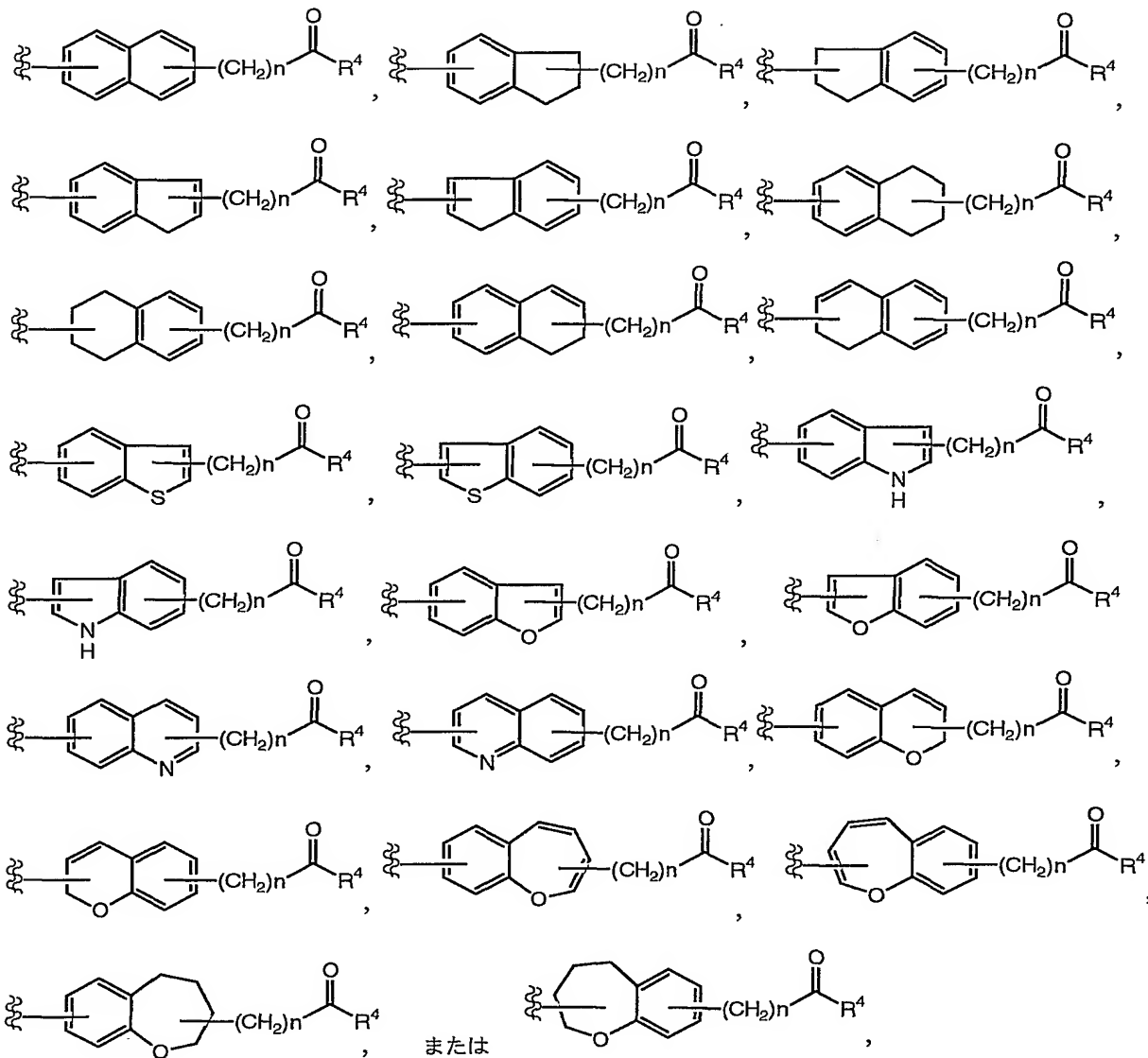
- 20 R^{11} および R^{12} は一緒になって $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、または $-\text{SCH}_2-$ を形成してもよい；

R^{13} および R^{14} は一緒になって $-(\text{CH}_2)_3-$ または $-(\text{CH}_2)_4-$ を形成してもよい

Y^3 は $-\text{NHCO}-$ または $-\text{CONH}-$ ；

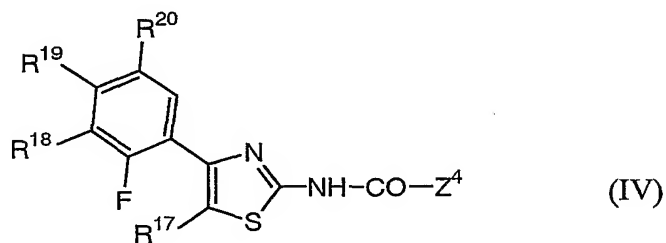
- 25 Z^3 は低級アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、メチレン、またはオキソで置換さ

れていてもよい、式：



(式中、 R^4 はヒドロキシ、低級アルキルオキシ、または置換されていてもよいアミノ； n は0～4の整数)で表わされる基]で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

20. 一般式(IV)：



[式中、 R^{17} は水素原子、 C_{1-3} アルキル、トリフルオロメチル、またはハロゲン；

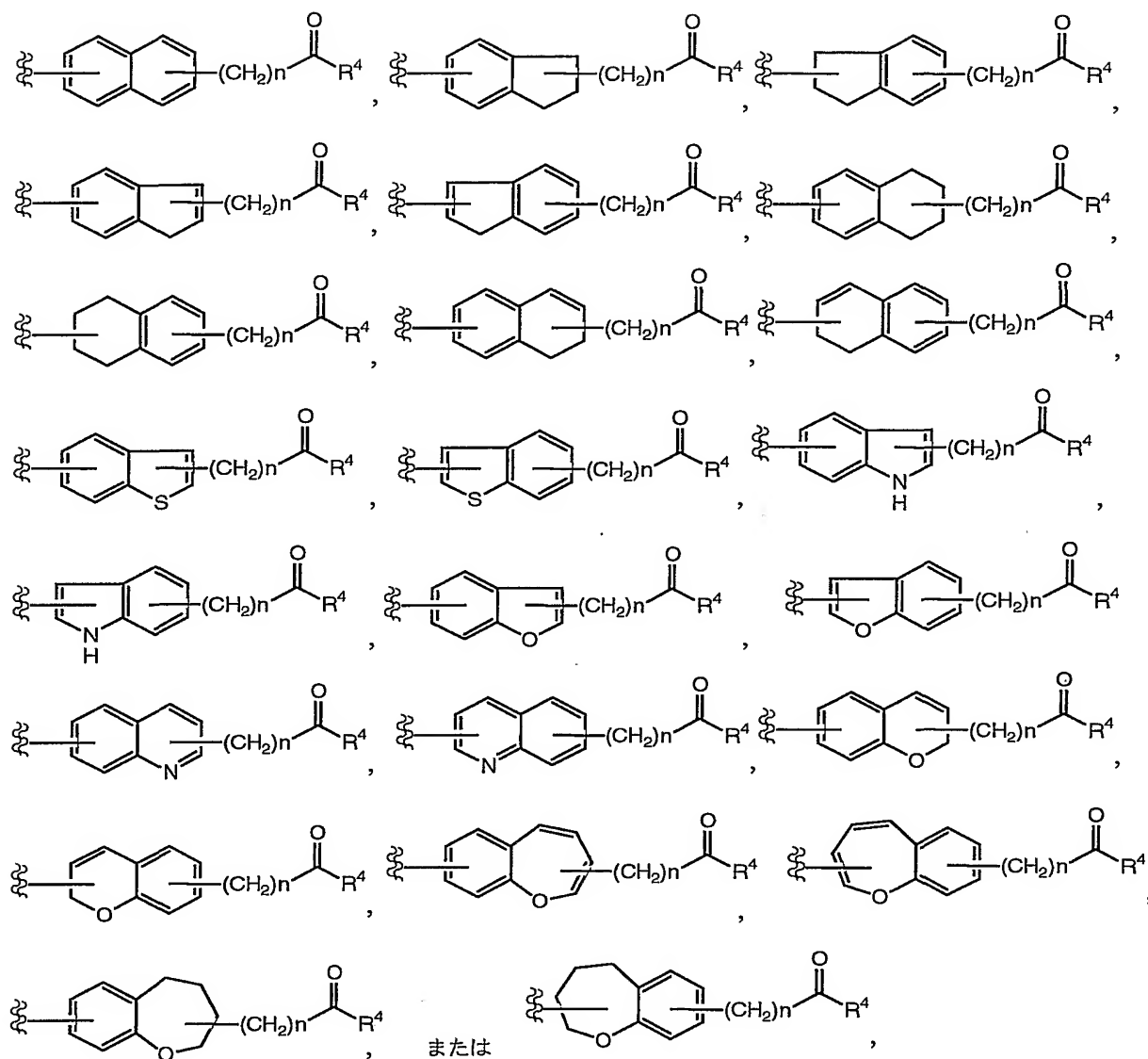
R^{18} 、 R^{19} 、および R^{20} はそれぞれ独立して水素原子、置換基群Bから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、

- 5 置換基群Bから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよいアルキルオキシ、アルキルチオ、ハロゲン、置換基群Cから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよいフェニル、置換基群Cから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよいヘテロアリール、または置換基群Cから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよい非芳香族複素環基、

- 10 置換基群B：シクロアルキル、ヒドロキシ、アルキルオキシ、ハロゲン、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、置換されていてもよいアミノ、置換基群Cから選択される1以上の置換基によって置換されていてもよいフェニル、非芳香族複素環基、およびヘテロアリール、

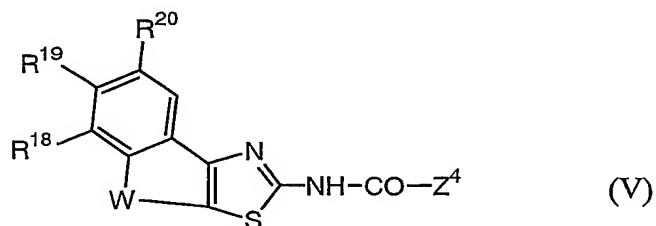
- 置換基群C：ヒドロキシ、アルキル、ハロゲン、ハロ低級アルキル、カルボキシ、
15 低級アルキルオキシカルボニル、アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、非芳香族複素環基、およびヘテロアリール；

Z^4 は低級アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、メチレン、またはオキソで置換されていてもよい、式：



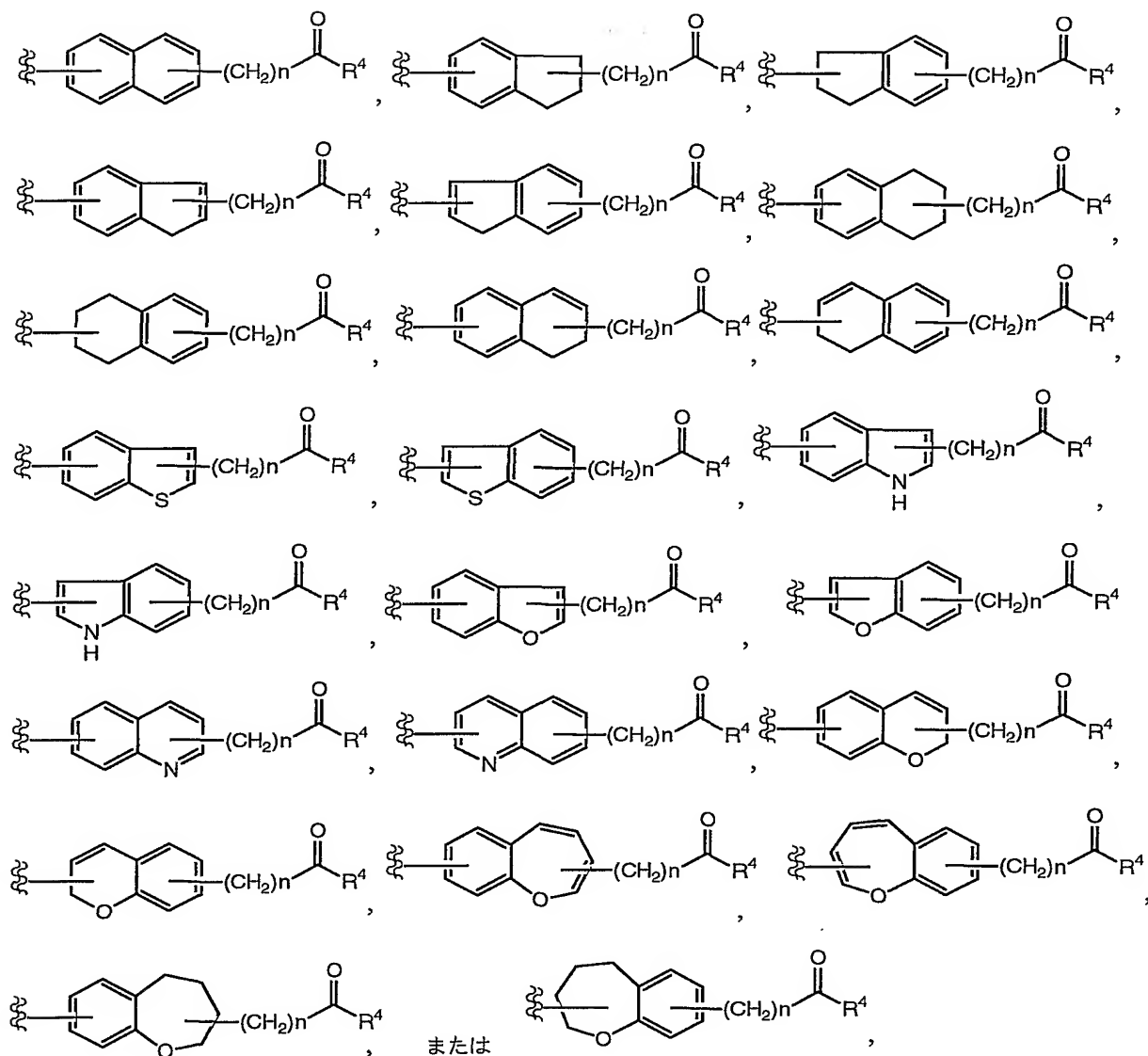
(式中、 R^4 はヒドロキシ、低級アルキルオキシ、または置換されていてもよいアミノ； n は0～4の整数)で表わされる基]で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

5 2 1 . 一般式 (V) :



[式中、 R^{18} 、 R^{19} 、および R^{20} はそれぞれ独立して水素原子、置換基群Bか

- ら選択される 1 以上の置換基によって置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、置換基群 B から選択される 1 以上の置換基によって置換されていてもよいアルキルオキシ、アルキルチオ、ハロゲン、置換基群 C から選択される 1 以上の置換基によって置換されていてもよいフェニル、置換基群 C から選択される 1
- 5 以上の置換基によって置換されていてもよいヘテロアリール、または置換基群 C から選択される 1 以上の置換基によって置換されていてもよい非芳香族複素環基、置換基群 B : シクロアルキル、ヒドロキシ、アルキルオキシ、ハロゲン、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、置換されていてもよいアミノ、置換基群 C から選択される 1 以上の置換基によって置換され
- 10 ていてもよいフェニル、非芳香族複素環基、およびヘテロアリール、置換基群 C : ヒドロキシ、アルキル、ハロゲン、ハロ低級アルキル、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、非芳香族複素環基、およびヘテロアリール ;
- Z⁴ は低級アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、メチレン、またはオキソで置換さ
- 15 れていてもよい、式 :



(式中、 R^4 はヒドロキシ、低級アルキルオキシ、または置換されていてもよいアミノ； n は0～4の整数)で表わされる基；

Wは $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、または
 5 $-SCH_2-$ で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬
 上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

22. 請求の範囲第13項～第21項のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する医薬組成物。

23. 請求の範囲第13項～第21項のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する
 10 トロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物。

24. 請求の範囲第13項～第21項のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する血小板産生調節剤。

25. 血小板産生を調節するための医薬を製造するための請求の範囲第13項～第21項のいずれかに記載の化合物の使用。

- 5 26. 請求の範囲第13項～第21項のいずれかに記載の化合物の治療上効果を示す量を人を含む哺乳動物に投与することからなる、哺乳動物の血小板産生を調節する方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/00546

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D277/46, 417/12, 417/10, A61K31/426, 31/427, 31/4709, 31/506, 31/433, A61P7/04, 7/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D277/46, 417/12, 417/10, A61K31/426, 31/427, 31/4709, 31/506, 31/433, A61P7/04, 7/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

Caplus (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X P, Y	WO 01/7423 A (Shionogi & Co., Ltd.), 02 February, 2001 (01.02.01), Claims; page 16, line 1 (Family: none)	1-7, 10-11 8-9, 13-25
P, A	WO 01/53267 A (Shionogi & Co., Ltd.), 26 July, 2001 (26.07.01), Claims (Family: none)	1-11, 13-25
X Y A	WO 00/5233 A (Sanofi-synthelabo), 03 February, 2000 (03.02.00), Page 1; compound A & FR 2781227 A & EP 1098895 A & AU 4628799 A	1-7, 8-9, 13-23 10-11, 24-25

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 22 April, 2002 (22.04.02)	Date of mailing of the international search report 14 May, 2002 (14.05.02)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/00546

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y A	EP 432040 A (Sanofi), 12 June, 1991 (12.06.91), Page 8; compound VI & AU 6777990 A & CA 2031463 A & DE 69011059 C & ES 2057490 A & FI 905941 A & HK 1002030 A & HU 59400 A & IE 904310 A & IL 96577 A & JP 10-130147 A & KR 147281 B & MX 9203027 A & NO 179584 B	1-7, 8-9, 13-23 10-11, 24-25
X Y A	EP 518731 A (Elf Sanofi), 16 December, 1992 (16.12.92), Page 4; compound D; table 6 to 10 & AU 1727992 A & BR 9202156 A & CA 2070526 A & CS 9201693 A & CZ 289003 A & DE 69226729 C & ES 2121575 A & FI 922589 A & FR 2677356 A & HK 1012397 A & HU 75870 A & IE 921814 A & IL 102004 A & JP 5-155871 A & KR 222309 A & MX 9202662 A & NO 300135 B & NZ 243009 A & RU 2059637 C & ZA 9203981 A	1-7, 8-9, 13-23 10-11, 24-25
X Y A	JP 10-287634 A (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), 27 October, 1998 (27.10.98), Claims; examples 4, 43 et al. (Family: none)	1, 5-7, 2-4, 8-9, 13-23 10-11, 24-25
X Y A	WO 97/32863 A (Torii Pharmaceutical Co., Ltd.), 12 September, 1997 (12.09.97), Claims & AU 2231397 A	1, 5-7, 2-4, 8-9, 13-23 10-11, 24-25
A	WO 98/25915 A (Shionogi & Co., Ltd.), 18 June, 1998 (19.06.98), Claims & AU 5409798 A & BR 9714016 A & CZ 9902065 A & EP 944614 A & HU 2869 A & JP 2000-514824 A & NO 992838 A & PL 334072 A & RU 2161617 A & TR 9901280 A & TW 438790 A	1-11, 13-25
A	WO 00/35446 A (Smithkline Beecham Co.), 22 June, 2000 (22.06.00), Claims & US 5804547 A & US 5942486 A & EP 970177 A & BR 9807874 A & AU 2482300 A & EP 1156804 A	1-11, 13-25
A	JP 11-152276 A (Hokuriku Seiyaku Co., Ltd.), 08 June, 1999 (08.06.99), Claims (Family: none)	1-11, 13-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/00546

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 12, 26

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 12 and 26 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☒ Claims Nos.: 1-11, 13-18, 22-25

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

(See extra sheet.)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box No.II of continuation of first sheet(1)

(1) The technical feature of the inventions as set forth in claims 1 to 11 resides in using compounds represented by the formula (I) $X^1-Y^1-Z^1$ as drugs, while the technical feature of the inventions as set forth in claims 13 to 25 resides in compounds represented by the formula (II) $X^2-Y^2-Z^2$ and using these compounds as drugs. Therefore, the inventions as set forth in claims 1 to 11 and the inventions as set forth in claims 13 to 25 have no special technical feature in common.

Such being the case, the inventions as set forth in claims 1 to 11 and 13 to 25 fail to satisfy the requirement of unity of invention.

(2) Although the technical feature of the inventions as set forth in claims 1 to 11 resides in using compounds represented by the formula (I) $X^1-Y^1-Z^1$ as drugs, X^1 , Y^1 and Z^1 are all variable and it cannot be recognized that the selections of X^1 , Y^1 and Z^1 are groups having a common structure or a common characteristic. Therefore, the inventions as set forth in claims 1 to 11 cannot be understood as inventions relating to medicinal compositions containing a certain group of chemicals.

Such being the case, the inventions as set forth in claims 1 to 11 fail to satisfy the requirement of unity of invention.

(3) Although the technical feature of the inventions as set forth in claims 13 to 25 resides in compounds represented by the formula (II) $X^2-Y^2-Z^2$ and using these compounds as drugs, X^2 , Y^2 and Z^2 are all variable and it cannot be recognized that the selections of X^2 , Y^2 and Z^2 are groups having a common structure or a common characteristic. Therefore, the inventions as set forth in claims 13 to 25 cannot be understood as inventions relating to medicinal compositions containing a certain group of chemicals.

Such being the case, the inventions as set forth in claims 13 to 18 and 22 to 25 fail to satisfy the requirement of unity of invention.

Continuation of Box No.I-2 of continuation of first sheet(1)

As stated in the above (2) and (3), it cannot be recognized that the technical features of the inventions as set forth in claims 1 to 11, 13 to 18 and 22 to 25 are sufficiently specified. Concerning the compounds represented by the formulae (I) and (II), only parts of the compounds respectively involved in broad groups of compounds are supported in the description.

Such being the case, no meaningful international search can be made on all of the scopes of the inventions as set forth in the above claims.

In the present international search report, therefore, compounds satisfying the following requirements have been exclusively examined among the compounds represented by the formulae (I) and (II):

$X^1(X^2)$ is a 2-thiazolyl group;

$Y^1(Y^2)$ is $-NHCO-$, $-CONH-$ or $-NHSO_2-$; and

Z^1 is a fused ring group.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07D277/46, 417/12, 417/10, A61K31/426, 31/427, 31/4709, 31/506, 31/433, A61P7/04, 7/06		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07D277/46, 417/12, 417/10, A61K31/426, 31/427, 31/4709, 31/506, 31/433, A61P7/04, 7/06		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAplus (STN), REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P X P Y	WO 01/7423 A (塩野義製薬株式会社), 2001.02.01, 特許請求の範囲、第16頁第1行 (ファミリーなし)	1-7, 10-11 8-9, 13-25
P A	WO 01/53267 A (塩野義製薬株式会社), 2001.07.26, 特許請求の範囲、 (ファミリーなし)	1-11, 13-25
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 22.04.02	国際調査報告の発送日 14.05.02	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 柿原 貴子 電話番号 03-3581-1101 内線 3451	

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y A	WO 00/5233 A (SANOFI-SYNTHELABO), 2000.02.03, 第1頁 化合物A & FR 2781227 A & EP 1098895 A & AU 4628799 A	1-7, 8-9, 13-23 10-11, 24-25
X Y A	EP 432040 A (SANOFI), 1991.06.12, 第8頁 化合物VI & AU 6777990 A & CA 2031463 A & DE 69011059 C & ES 2057490 A & FI 905941 A & HK 1002030 A & HU 59400 A & IE 904310 A & IL 96577 A & JP 10-130147 A & KR 147281 B & MX 9203027 A & NO 179584 B	1-7, 8-9, 13-23 10-11, 24-25
X Y A	EP 518731 A (ELF SANOFI), 1992.12.16, 第4頁 化合物D、表6-10 & AU 1727992 A & BR 9202156 A & CA 2070526 A & CS 9201693 A & CZ 289003 A & DE 69226729 C & ES 2121575 A & FI 922589 A & FR 2677356 A & HK 1012397 A & HU 75870 A & IE 921814 A & IL 102004 A & JP 5-155871 A & KR 222309 A & MX 9202662 A & NO 300135 B & NZ 243009 A & RU 2059637 C & ZA 9203981 A	1-7, 8-9, 13-23 10-11, 24-25
X Y A	JP 10-287634 A (大塚製薬株式会社), 1998.10.27, 特許請求の範囲、実施例4, 43等 (ファミリーなし)	1, 5-7, 2-4, 8-9, 13- 23 10-11, 24-25
X Y A	WO 97/32863 A (鳥居薬品株式会社), 1997.09.12, 特許請求の範囲 & AU 2231397 A	1, 5-7, 2-4, 8-9, 13- 23 10-11, 24-25
A	WO 98/25915 A (SHIONOGI & CO.Ltd.), 1998.06.18, 特許請求の範囲 & AU 5409798 A & BR 9714016 A & CZ 9902065 A & EP 944614 A & HU 2869 A & JP 2000-514824 A & NO 992838 A & PL 334072 A & RU 2161617 A & TR 9901280 A & TW 438790 A	1-11, 13-25
A	WO 00/35446 A (SMITHKLINE BEECHAM Co.); 2000.06.22, 特許請求の範囲 & US 5804547 A & US 5942486 A & EP 970177 A & BR 9807874 A & AU 2482300 A & EP 1156804 A	1-11, 13-25
A	JP 11-152276 A (北陸製薬株式会社), 1999.06.08 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-11, 13-25

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 12, 26 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲12及び26は治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☒ 請求の範囲 1-11, 13-18, 22-25 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

別紙参照

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

・第II欄について

(1) 請求の範囲1-11に記載された発明は、式(I) $X^1-Y^1-Z^1$ で表される化合物を医薬として用いることを技術的特徴とするものであり、請求の範囲13-25に記載された発明は、式(II) $X^2-Y^2-Z^2$ で表される化合物及び前記化合物を医薬として用いることを技術的特徴とするものであるから、請求の範囲1-11, 13-25に記載の発明は共通の特別な技術的特徴を有するものではない。

したがって、請求の範囲1-11, 13-25に記載の発明は単一性を有さない。

(2) 請求の範囲1-11に記載された発明は、式(I) $X^1-Y^1-Z^1$ で表される化合物を医薬として用いることを技術的特徴とするものであるが、 X^1 , Y^1 及び Z^1 はいずれも可変であり、かつ、 X^1 , Y^1 及び Z^1 の選択肢は共通する構造あるいは共通する性質を有する基であるとは認められないので、請求の範囲1-11に記載された発明は、一つのまとまりのある化学物質を含有する医薬組成物に関する発明として把握することができない。

したがって、請求の範囲1-11に記載の発明は単一性を有さない。

(3) 請求の範囲13-25に記載された発明は、式(II) $X^2-Y^2-Z^2$ で表される化合物及び前記化合物を医薬として用いることを技術的特徴とするものであるが、 X^2 , Y^2 及び Z^2 はいずれも可変であり、かつ、 X^2 , Y^2 及び Z^2 の選択肢は共通する構造あるいは共通する性質を有する基であるとは認められないので、請求の範囲13-25に記載された発明は、一つのまとまりのある化学物質に関する発明として把握することができない。

したがって、請求の範囲13-18, 22-25に記載の発明は単一性を有さない。

・第I欄の2. について

上記(2)及び(3)のように、請求の範囲1-11, 13-18, 22-25に記載の発明は技術的特徴が十分に特定されたものとは認められない。また、明細書には式(I)及び(II)で表される広範な化合物群に包含される一部の化合物について、裏付けとなる記載があるのみである。

したがって、上記請求の範囲に記載の発明については、すべての範囲にわたって有意義な国際調査をすることができない。

よって、本国際調査報告では、明細書の記載を参考にして、式(I)及び(II)で表される化合物群のうち、以下の条件を満たすもののみを調査対象とした。

$X^1(X^2)$ が 2-チアゾリル基
 $Y^1(Y^2)$ が $-NHCO-$ あるいは $-CONH-$ あるいは $-NHSO_2-$
 Z^1 が 縮合環式基